

59/980243

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 10 JUL 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 33 469-WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04417	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D235/14		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 56 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

#### 3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  21/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  06.07.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Kyriakakou, G  Tel. Nr. +49 89 2399 7835



**1. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-54                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-14                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
  - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
  - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04417

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	3,4,8,9,10
	Nein: Ansprüche	1,2,5,6,7,11-14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	3,4
	Nein: Ansprüche	1,2,5-14
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

**Zu Punkt V**

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

**1. Zitierte Dokumente**

EP-A-725064	(=D1)
EP-A-725061	(=D2)
EP-A-667342	(=D3)
EP-A-611767	(=D4)
EP-A-582164	(=D5)
EP-A-581003	(=D6)
US-A-5382584	(=D7)
US-A-5229505	(=D8)

Die angegebene Bezeichnung gilt für das gesamte Prüfungsverfahren.

**3. Neuheit**

Der Gegenstand von Ansprüchen 1, 2, 5-7 und 11-14 überlappt mit dem Gegenstand von D1 und D4. Der Überlappungsbereich (E, G = CH oder N, R<sub>2</sub> für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) steht, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = Phenyl und L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> = H) stellt keine Auswahl aus D1 und D4 dar. Daher stehen sie dem Gegenstand der Ansprüche 1, 2, 5-7 und 11-14 der vorliegenden Anmeldung, neuheitsschädlich entgegen.

**3. Erfinderische Tätigkeit**

**3.1.** Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit adenosinaufnahmehemmender Wirkung bereitzustellen.

**3.2** Für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-14 sind D1, D2 und D4 relevant, weil sie strukturell verwandte Phenylcyclohexancarbonsäureamide mit blutdrucksenkenden und antiarteriosklerotischen Eigenschaften offenbaren.

**3.3.** Die Beschreibung (Seite 29-34) enthält einige Angaben (Versuchsergebnisse) für die pharmakologische Wirkung und die Wasserlöslichkeit der beanspruchten Verbindungen, aufgrund deren glaubhaft sein könnte, dass die getesteten Verbindungen eine adenosinaufnahmehemmende Wirkung und bessere Wasserlöslichkeit aufweisen. Weiterhin weisen die strukturell verwandten Phenylcyclohexancarbonsäureamide der Stand der Technik eine unterschiedliche

pharmakologische Wirkung auf und beschreiben D5, D7 und D8 strukturell unterschiedliche Verbindungen mit derselben Wirkung von denen der Fachmann nicht erwarten könnte, dass die getesteten Verbindungen eine adenosinaufnahme hemmende Wirkung besitzen würden.

Eine erfinderische Tätigkeit könnte daher für die vorliegenden Ansprüche 3, 4 anerkannt werden.

**3.4** Die Breite der Ansprüche müßte so formuliert werden, daß man davon ausgehen kann, daß sie lediglich die Möglichkeiten umfassen, die die erfindungsgemäßen Aufgaben lösen. Es dürfte dem Fachmann klar sein, daß nicht jegliche Definition von A, D, E, G, und jeglicher Substitution mit Resten L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>- R<sub>10</sub>, Het, wie im derzeit gültigen Anspruch 1,2 und 5-14 beschrieben, zu Verbindungen führt, die die oben beschriebene Aufgabe auch wirklich lösen.

Der Gegenstand der Ansprüche 1,2 und 5-14 beruht daher nicht auf eine erfinderische Tätigkeit.

1. 2. 3. 4.

1. 2. 3. 4.

1. 2. 3. 4.

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 10 JUL 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 33 469-WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04417	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 29/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D235/14		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 56 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  21/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  06.07.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Kyriakakou, G  Tel. Nr. +49 89 2399 7835 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-54                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-14                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                  Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04417

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	3,4,8,9,10
	Nein: Ansprüche	1,2,5,6,7,11-14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	3,4
	Nein: Ansprüche	1,2,5-14
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

### **Zu Punkt V**

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

#### **1. Zitierte Dokumente**

EP-A-725064	(=D1)
EP-A-725061	(=D2)
EP-A-667342	(=D3)
EP-A-611767	(=D4)
EP-A-582164	(=D5)
EP-A-581003	(=D6)
US-A-5382584	(=D7)
US-A-5229505	(=D8)

Die angegebene Bezeichnung gilt für das gesamte Prüfungsverfahren.

#### **3. Neuheit**

Der Gegenstand von Ansprüche 1,2, 5-7, und 11-14 überlappt mit dem Gegenstand von D1 und D4. Der Überlappungsbereich (E, G = CH oder N, R<sub>2</sub> für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) steht, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = Phenyl und L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> = H) stellt keine Auswahl aus D1 und D4 dar. Daher stehen sie dem Gegenstand der Ansprüche 1,2, 5-7 und 11-14 der vorliegenden Anmeldung, neuheitsschädlich entgegen.

#### **3. Erfinderische Tätigkeit**

**3.1.** Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit adenosinaufnahmehemmender Wirkung bereitzustellen.

**3.2** Für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-14 sind D1, D2 und D4 relevant, weil sie strukturell verwandte Phenylcyclohexancarbonsäureamide mit blutdrucksenkenden und antiarteriosklerotischen Eigenschaften offenbaren.

**3.3.** Die Beschreibung (Seite 29-34) enthält einige Angaben (Versuchsergebnisse) für die pharmakologische Wirkung und die Wasserlöslichkeit der beanspruchten Verbindungen, aufgrund deren glaubhaft sein könnte, dass die getesteten Verbindungen eine adenosinaufnahmehemmender Wirkung und bessere Wasserlöslichkeit aufweisen. Weiterhin weisen die strukturell verwandten Phenylcyclohexancarbonsäureamide der Stand der Technik eine unterschiedliche

pharmakologische Wirkung auf und beschreiben D5, D7 und D8 strukturell unterschiedliche Verbindungen mit derselben Wirkung von denen der Fachmann nicht erwarten könnte, dass die getesteten Verbindungen eine adenosinaufnahme hemmende Wirkung besitzen würden.

Eine erfinderische Tätigkeit könnte daher für die vorliegenden Ansprüche 3, 4 anerkannt werden.

**3.4** Die Breite der Ansprüche müßte so formuliert werden, daß man davon ausgehen kann, daß sie lediglich die Möglichkeiten umfassen, die die erfindungsgemäßen Aufgaben lösen. Es dürfte dem Fachmann klar sein, daß nicht jegliche Definition von A,D,E,G, und jeglicher Substitution mit Resten  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ -  $R_{10}$ , Het, wie im derzeit gültigen Anspruch 1,2 und 5-14 beschrieben, zu Verbindungen führt, die die oben beschriebene Aufgabe auch wirklich lösen.

Der Gegenstand der Ansprüche 1,2 und 5-14 beruht daher nicht auf eine erfinderische Tätigkeit.

1. 1. 1. 1.

1. 1. 1.

1. 1. 1.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9

Applicant's or agent's file reference Le A 33 469-WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/04417	International filing date (day/month/year) 16 May 2000 (16.05.00)	Priority date (day/month/year) 29 May 1999 (29.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 235/14		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>      </u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 21 November 2000 (21.11.00)	Date of completion of this report 06 July 2001 (06.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/04417

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-54 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-14 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/04417

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	3, 4, 8, 9, 10	YES
	Claims	1, 2, 5, 6, 7, 11-14	NO
Inventive step (IS)	Claims	3, 4	YES
	Claims	1, 2, 5-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### 1. Cited documents

EP-A-7 25 064 (D1)  
EP-A-7 25 061 (D2)  
EP-A-6 67 342 (D3)  
EP-A-6 11 767 (D4)  
EP-A-5 82 164 (D5)  
EP-A-5 81 003 (D6)  
US-A-5 382 584 (D7)  
US-A-5 229 505 (D8).

The given designation is valid for the entire examination procedure.

#### 2. Novelty

The subject matter of Claims 1, 2, 5-7 and 11-14 overlaps with the subject matter of D1 and D4. The overlapping area (E, G = CH or N, R<sub>2</sub> standing for (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = phenyl and L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> = H) does not represent a selection from D1 and D4.

It therefore is prejudicial to the novelty of the subject matter of Claims 1, 2, 5-7 and 11-14.

### 3. Inventive step

3.1 The invention addresses the problem of supplying compounds with an inhibiting effect on adenosine uptake.

3.2 D1, D2 and D4 are relevant to the subject matter of present Claims 1-14 because they disclose structurally related phenylcyclohexane carboxamides with hypotensive and antiarteriosclerotic characteristics.

3.3 The description (page 29-34) contains some indications (test results) of the pharmacological effect and the water-solubility of the claimed compounds, thus supporting the argument that the tested compounds have an inhibiting effect on adenosine uptake and a better water solubility. Moreover, the structurally related phenylcyclohexane carboxamides of the prior art have a different pharmacological effect and D5, D7 and D8 describe structurally different compounds with the same effect from which the person skilled in the art could not expect that the tested compounds could have an inhibiting effect on adenosine uptake.

Claims 3 and 4 can therefore be recognised as involving an inventive step.

3.4 The scope of the claims ought to be formulated in such a way that it can be assumed that they only encompass the possibilities that solve the problems according to the invention. It should be clear to the person skilled in the art that not every definition of A, D, E, G or every substitution with groups  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ - $R_{10}$ , het, as described in currently valid Claims 1, 2 and 5-14, leads to compounds which really solve the problem described above.

The subject matter of Claims 1, 2 and 5-14 therefore does



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9

Applicant's or agent's file reference Le A 33 469-WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/04417	International filing date (day/month/year) 16 May 2000 (16.05.00)	Priority date (day/month/year) 29 May 1999 (29.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 235/14		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 November 2000 (21.11.00)	Date of completion of this report 06 July 2001 (06.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/04417

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-54, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-14, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/04417**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	3, 4, 8, 9, 10	YES
	Claims	1, 2, 5, 6, 7, 11-14	NO
Inventive step (IS)	Claims	3, 4	YES
	Claims	1, 2, 5-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Cited documents**

EP-A-7 25 064 (D1)  
EP-A-7 25 061 (D2)  
EP-A-6 67 342 (D3)  
EP-A-6 11 767 (D4)  
EP-A-5 82 164 (D5)  
EP-A-5 81 003 (D6)  
US-A-5 382 584 (D7)  
US-A-5 229 505 (D8).

The given designation is valid for the entire examination procedure.

**2. Novelty**

The subject matter of Claims 1, 2, 5-7 and 11-14 overlaps with the subject matter of D1 and D4. The overlapping area (E, G = CH or N, R<sub>2</sub> standing for (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = phenyl and L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> = H) does not represent a selection from D1 and D4.

It therefore is prejudicial to the novelty of the subject matter of Claims 1, 2, 5-7 and 11-14.

### 3. Inventive step

3.1 The invention addresses the problem of supplying compounds with an inhibiting effect on adenosine uptake.

3.2 D1, D2 and D4 are relevant to the subject matter of present Claims 1-14 because they disclose structurally related phenylcyclohexane carboxamides with hypotensive and antiarteriosclerotic characteristics.

3.3 The description (page 29-34) contains some indications (test results) of the pharmacological effect and the water-solubility of the claimed compounds, thus supporting the argument that the tested compounds have an inhibiting effect on adenosine uptake and a better water solubility. Moreover, the structurally related phenylcyclohexane carboxamides of the prior art have a different pharmacological effect and D5, D7 and D8 describe structurally different compounds with the same effect from which the person skilled in the art could not expect that the tested compounds could have an inhibiting effect on adenosine uptake.

Claims 3 and 4 can therefore be recognised as involving an inventive step.

3.4 The scope of the claims ought to be formulated in such a way that it can be assumed that they only encompass the possibilities that solve the problems according to the invention. It should be clear to the person skilled in the art that not every definition of A, D, E, G or every substitution with groups L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub>, het, as described in currently valid Claims 1, 2 and 5-14, leads to compounds which really solve the problem described above.

The subject matter of Claims 1, 2 and 5-14 therefore does

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>Le A 33 469-WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/04417</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>16/05/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>29/05/1999</b>
Anmelder  <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**SUBSTITUIERTE PHENYLCYCLOHEXANCARBONSÄUREAMIDE MIT ADENOSINAUFNAHME-HEMMENDER WIRKUNG**

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D235/14 A61K31/4184 A61P9/10 A61P25/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 725 064 A (BAYER AG) 7. August 1996 (1996-08-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-14
A	EP 0 725 061 A (BAYER AG) 7. August 1996 (1996-08-07) das ganze Dokument ---	1-14
A	EP 0 667 342 A (BAYER AG) 16. August 1995 (1995-08-16) Seite 2 -Seite 5, Zeile 18 ---	1-14
A	EP 0 611 767 A (BAYER AG) 24. August 1994 (1994-08-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 3 -Seite 7, Zeile 55 ---	1-14
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G





## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 582 164 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9. Februar 1994 (1994-02-09) Seite 2 -Seite 7 ----	1-14
A	EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2. Februar 1994 (1994-02-02) das ganze Dokument ----	1-14
A	US 5 382 584 A (NEELAKANTAN BALASUBRAMANIAN) 17. Januar 1995 (1995-01-17) das ganze Dokument ----	1-14
A	US 5 229 505 A (NICOLE BRU-MAGNIEZ ET AL.) 20. Juli 1993 (1993-07-20) das ganze Dokument -----	1-14



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 00/04417

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 725064	A	07-08-1996	DE 19503160 A	08-08-1996
			AU 710235 B	16-09-1999
			AU 4224096 A	08-08-1996
			BG 100326 A	30-08-1996
			CA 2168317 A	02-08-1996
			CN 1137380 A	11-12-1996
			CZ 9600291 A	14-08-1996
			FI 960425 A	02-08-1996
			HR 960017 A	31-12-1997
			HU 9600227 A	30-12-1996
			JP 8253453 A	01-10-1996
			NO 960414 A	02-08-1996
			NZ 280905 A	20-12-1996
			PL 312546 A	05-08-1996
			SG 42329 A	15-08-1997
			SK 13796 A	01-10-1996
			US 5935983 A	10-08-1999
			ZA 9600725 A	20-08-1996
EP 725061	A	07-08-1996	DE 19513716 A	08-08-1996
			AT 193701 T	15-06-2000
			AU 708784 B	12-08-1999
			AU 4224196 A	08-08-1996
			BG 62807 B	31-08-2000
			BG 100325 A	30-08-1996
			CA 2168320 A	02-08-1996
			CN 1137520 A	11-12-1996
			CZ 9600289 A	14-08-1996
			DE 59605373 D	13-07-2000
			ES 2148600 T	16-10-2000
			FI 960424 A	02-08-1996
			HR 960015 A	31-10-1997
			HU 9600231 A	28-05-1997
			JP 8253451 A	01-10-1996
			NO 960413 A	02-08-1996
			NZ 280906 A	28-10-1996
			PL 312545 A	05-08-1996
			SG 38925 A	17-04-1997
			SI 725061 T	31-08-2000
			SK 13896 A	01-10-1996
			US 5607962 A	04-03-1997
			ZA 9600726 A	20-08-1996
EP 667342	A	16-08-1995	DE 4401893 A	27-07-1995
			CA 2140709 A	25-07-1995
			JP 7224031 A	22-08-1995
EP 611767	A	24-08-1994	DE 4304455 A	18-08-1994
			AT 196141 T	15-09-2000
			AU 672262 B	26-09-1996
			AU 5480794 A	18-08-1994
			CA 2115536 A	16-08-1994
			CN 1108257 A, B	13-09-1995
			CZ 9400329 A	17-08-1994
			DE 59409509 D	12-10-2000
			FI 940659 A	16-08-1994
			IL 108625 A	30-09-1997
			JP 6293741 A	21-10-1994



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 00/04417


Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 611767 A		NO 940506 A	16-08-1994
		NZ 250864 A	28-03-1995
		PL 302213 A	22-08-1994
		RU 2119480 C	27-09-1998
		SK 15294 A	07-12-1994
		US 5395840 A	07-03-1995
		ZA 9400984 A	24-08-1994
EP 582164 A	09-02-1994	AT 174913 T	15-01-1999
		AU 4423293 A	03-02-1994
		CA 2101311 A	01-02-1994
		CN 1085216 A	13-04-1994
		DE 69322707 D	04-02-1999
		DE 69322707 T	19-08-1999
		DK 582164 T	23-08-1999
		ES 2125285 T	01-03-1999
		FI 933398 A	01-02-1994
		GR 3029778 T	30-06-1999
		HU 67460 A	28-04-1995
		JP 6157472 A	03-06-1994
		MX 9304547 A	28-02-1994
		NO 932694 A	01-02-1994
		PL 299888 A	18-04-1994
		US 5382584 A	17-01-1995
		ZA 9305153 A	01-02-1994
EP 581003 A	02-02-1994	DE 4221009 A	05-01-1994
		AT 196136 T	15-09-2000
		AU 4146393 A	06-01-1994
		CA 2099078 A	27-12-1993
		CN 1082538 A,B	23-02-1994
		CN 1182734 A	27-05-1998
		CZ 9301173 A	19-01-1994
		DE 59310098 D	12-10-2000
		FI 932952 A	27-12-1993
		HU 64753 A	28-02-1994
		IL 106107 A	30-09-1997
		JP 6073016 A	15-03-1994
		MX 9303599 A	31-01-1994
		NO 932133 A	27-12-1993
		NZ 247974 A	26-07-1996
		NZ 272784 A	26-07-1996
		RU 2110514 C	10-05-1998
		SK 66893 A	02-02-1994
		US 5508299 A	16-04-1996
		ZA 9304583 A	02-02-1994
US 5382584 A	17-01-1995	AT 174913 T	15-01-1999
		AU 4423293 A	03-02-1994
		CA 2101311 A	01-02-1994
		CN 1085216 A	13-04-1994
		DE 69322707 D	04-02-1999
		DE 69322707 T	19-08-1999
		DK 582164 T	23-08-1999
		EP 0582164 A	09-02-1994
		ES 2125285 T	01-03-1999
		FI 933398 A	01-02-1994
		GR 3029778 T	30-06-1999



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inform  n patent family members

International Application No

PC  00/04417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5382584 A		HU 67460 A	28-04-1995
		JP 6157472 A	03-06-1994
		MX 9304547 A	28-02-1994
		NO 932694 A	01-02-1994
		PL 299888 A	18-04-1994
		ZA 9305153 A	01-02-1994
<hr/>			
US 5229505 A	20-07-1993	FR 2685918 A	09-07-1993
		AT 153342 T	15-06-1997
		AU 3455093 A	03-08-1993
		CA 2127472 A	22-07-1993
		CZ 9401643 A	15-02-1995
		DE 69219901 D	26-06-1997
		DE 69219901 T	13-11-1997
		DK 623138 T	15-12-1997
		EP 0623138 A	09-11-1994
		ES 2105285 T	16-10-1997
		FI 943222 A	18-08-1994
		WO 9314102 A	22-07-1993
		GR 3024386 T	28-11-1997
		HU 68095 A	29-05-1995
		JP 7502738 T	23-03-1995
		KR 232672 B	01-12-1999
		LV 11899 A	20-12-1997
		LV 11899 B	20-03-1998
		MD 502 F	29-03-1996
		NZ 246904 A	27-04-1995
		RU 2129560 C	27-04-1999
		SK 81894 A	12-04-1995
		US 5480983 A	02-01-1996
<hr/>			





(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. Dezember 2000 (07.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 00/73275 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 235/14,  
A61K 31/4184, A61P 9/10, 25/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04417

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Mai 2000 (16.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 24 818.4 29. Mai 1999 (29.05.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREUND, Wolf-Di-  
etrich [DE/DE]; Neukirchner Str. 26 b, D-42799  
Leichlingen (DE). LENSKY, Stephen [US/DE]; Dorn-  
röschenweg 10, D-51515 Kürten (DE). MÜLLER,

Stephan, Nicholas [DE/DE]; Rhönstr. 19, D-42349  
Wuppertal (DE). PAULSEN, Holger [DE/DE]; Pahlkestr.  
5, D-42115 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg  
[DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE).  
HORVÁTH, Ervin [DE/DE]; Theodor Storm Str. 4,  
D-51373 Leverkusen (DE). SCHUHMACHER, Joachim  
[DE/DE]; Fliederstr. 5, D-42109 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

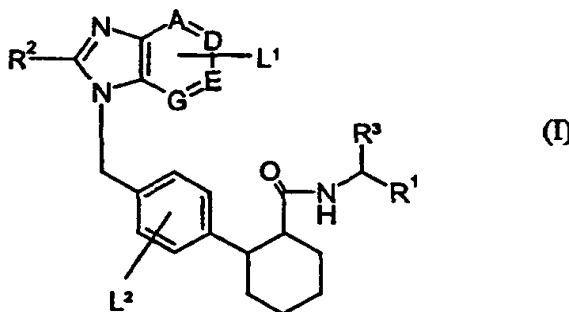
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-  
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLCYCLOHEXANE CARBOXYLIC ACID AMIDES THAT HAVE AN ADENOSINE UP-  
TAKE INHIBITING EFFECT

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PHENYLCYCLOHEXANCARBONSÄUREAMIDE MIT ADENOSINAUF-  
NAHME-HEMMENDER WIRKUNG



(57) Abstract: The invention relates to substituted phenylcyclohexane carboxylic acid amides of the formula (I) that inhibit the uptake of adenosine. The invention further relates to methods of producing said amides and to their use in medicaments, especially for treating ischemic brain diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide der Formel (I) mit Adenosinaufnahme-hemmender Wirkung, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von ischämischen Hirnerkrankungen.

WO 00/73275 A1

Le1A 33469



**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

SUBSTITUIERTE PHENYLCYCLOHEXANCARBONSÄUREAMIDE MIT ADENOSINAUF-  
NAHME-HEMMENDER WIRKUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide  
5 mit Adenosinaufnahme-hemmender Wirkung, Verfahren zu ihrer Herstellung und  
ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von ischämischen  
Hirnerkrankungen.

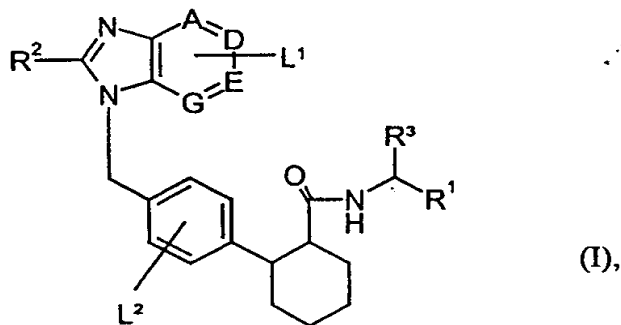
Adenosin ist ein endogener Effektor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere  
10 unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversor-  
gung wie z.B. bei Ischämie, Hirnschlag und Hirntrauma. Adenosin übt seine neuro-  
protektive Wirksamkeit im Wesentlichen über eine Unterdrückung präsynaptischer  
Glutamat-Freisetzung sowie eine Begrenzung postsynaptischer Depolarisation aus.  
Dadurch wird ein toxischer Calcium-Einstrom in postsynaptische Nervenzellen über  
15 NMDA-Rezeptoren verhindert. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin im  
ZNS erhöht sich dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen.

Verschiedene Hinweise deuten auf ein neuroprotektives, anticonvulsives, analge-  
tisches und Schlaf-induzierendes Potential von Adenosinaufnahme-Hemmern, da sie  
20 die Eigeneffekte von Adenosin durch eine Hemmung seiner zellulären Rückauf-  
nahme verstärken. Deshalb können Adenosinaufnahme-Hemmer in oraler oder intra-  
venöser Applikation zur Vorbeugung und Behandlung von zerebraler Ischämie,  
Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödemen, Krämpfen, Epilepsie, Atem-  
stillstand, Herzstillstand, Reye-Syndrom, zerebraler Thrombose, Embolie, Tumoren,  
25 Blutungen, Enzephalomyelitis, Hydroenzephalitis, Rückenmarksverletzungen, post-  
operative Hirnschäden, Verletzungen der Retina oder des optischen Nervs nach  
Glaukom, Ischämie, Hypoxie, Ödem oder Trauma sowie in der Behandlung von  
Schizophrenie, Schlafstörungen und Schmerz eingesetzt werden (*Cerebrovasc. Brain*  
*Metab. Rev.* 1992, 4, 364-369; *Drug Dev. Res.* 1993, 28, 410-415; *Science* 1997,  
30 276, 1265-1268; 'Adenosine in the Nervous System', Ed.: Trevor Stone, Academic  
Press Ltd. 1991, 217-227; *Ann. Rep. Med. Chem.* 1998, 33, 111-120).

Adenosinaufnahme-Hemmer können auch zur Potenzierung der Wirkung von Nukleobase-, Nukleosid- oder Nukleotid-Antimetaboliten in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs und in der antiviralen (z.B. HIV) Chemotherapie eingesetzt werden (*Curr. Med. Chem.* 1997, 4, 35-66).

Aus der EP-A-0 611 767 und der EP-A-0 725 064 sind Phenylcyclohexylcarbonsäureamide bekannt, die zur Behandlung von Atherosklerose bzw. Restenose eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl stehen,

R<sup>1</sup> für die CH<sub>2</sub>-OH-Gruppe steht, oder  
für einen Rest der Formel CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

5  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

$R^2$  für  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl steht,  
für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest  $NR^6$  unterbrochen ist,  
10 für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder  
für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel  $NR^7$  und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder  
15 Schwefelatom enthält,

wobei  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige, gesättigte Heterocyclus,  
20 der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch einen Rest  $NR^6$  unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis 8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel  $NR^7$  und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen  
25 und/oder durch einen Rest der Formel  $-NR^8R^9$  substituiert sind,

worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  
30 Hydroxy- $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl bedeuten,

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel  $NR^{10}$  enthalten kann,

worin

$R^{10}$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und

$R^3$  für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienylring steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

und deren Salze.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen stereoisomeren Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch die  
5 Diastereomeren sowie deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10 Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfaßt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl etc. stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 bzw. 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt:  
15 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl etc., das durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, und das durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist, steht beispielsweise für 1,3-Dihydroxy-prop-2-oxy-methyl, 2-Hydroxy-ethoxy-methyl, 2-Hydroxy-prop-1-oxy-methyl, 3-Hydroxy-prop-1-oxy-methyl, Morpholin-4-yl-methyl, Piperidin-1-yl-methyl,  
25 2-Amino-ethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, oder Diethylamino-methyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl etc., das durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist, und das gegebenenfalls durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist, steht beispielsweise für N-(2-Hydroxy-ethyl)-  
30

aminomethyl, N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-aminomethyl oder N,N-Bis-(2-Hydroxy-ethyl)-aminomethyl.

5 Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxymethyl, 2-Hydroxy-ethyl, 2-Hydroxy-prop-1-yl, 3-Hydroxy-prop-1-yl, 3-Hydroxy-prop-2-yl, 2-Hydroxy-but-1-yl, 5-Hydroxy-pent-1-yl, und 6-Hydroxy-hex-1-yl. Bevorzugt ist 2-Hydroxy-ethyl.

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen  
15 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.  
20 Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl etc. stehen im Rahmen der Erfindung für  
25 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

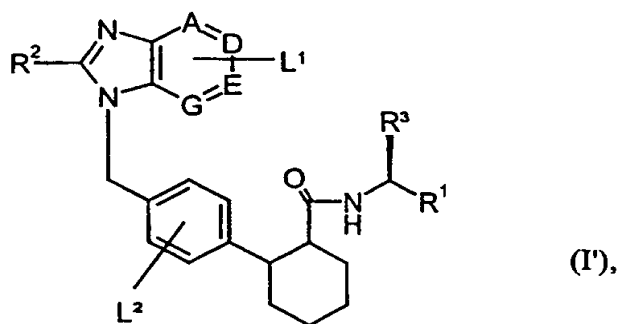
Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und  
30 Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.



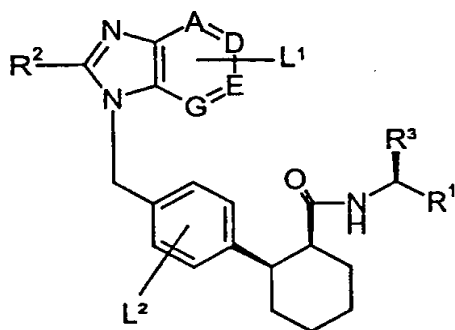
Ein über ein Stickstoffatom gebundener, 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger) gesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, oder 1H-Hexahydroazepin-1-yl

Ein 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger), gesättigter Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyrrolidin-2-yl, 1-Methyl-pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrazolidin-1-yl, Piperidin-2-yl, 1-Isopropyl-piperidin-3-yl, Morpholin-2-yl, 4-Cyclohexyl-piperazin-1-yl, Thiomorpholin-3-yl, 1-Ethyl-1H-hexahydroazepin-3-yl, oder 4-Methyl-1H-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl. Dieser Heterocyclus kann über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom an den Imidazolring gebunden sein.

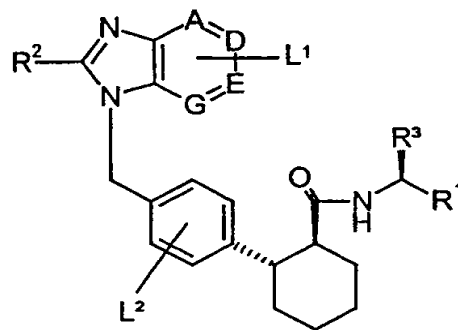
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit der in der allgemeinen Formel (I') angegebenen absoluten Konfiguration



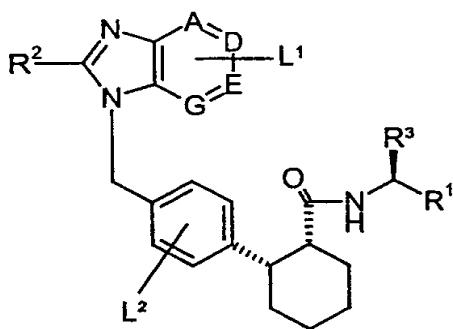
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in vier unterschiedlichen relativen Konfigurationen (A) bis (D) vorliegen:



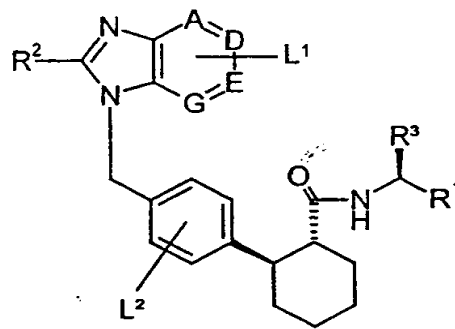
(A)



(B)



(C)



(D)

Bevorzugt ist die Konfiguration (D).

- 5 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen  $R^1$  für einen Rest der Formel  $CO-NR^4R^5$  steht, wobei  $R^4$  und  $R^5$  die oben genannte Bedeutung haben. Außerdem sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt, in denen  $R^2$  ein basisches Stickstoffatom enthält.
- 10 Unter basischem Stickstoffatom ist ein Stickstoffatom zu verstehen, das nach Protonierung der Verbindung unter wäßrigen Standardbedingungen einen pKa von mehr als 6 hat.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

wobei

5

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

10

$L^1$  und  $L^2$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

15

$R^1$  für die  $-CH_2-OH$ -Gruppe steht, oder  
für einen Rest der Formel  $-CO-NR^4R^5$  steht,

worin

20

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_3)$ -Alkyl bedeuten,

25

$R^2$  für  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl steht,  
für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest  $NR^6$  unterbrochen ist,  
für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder

30

für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel  $NR^7$  und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

wobei (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, 5  
der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 5- bis 7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder 10  
durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, 15  
Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

20 oder

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR<sup>10</sup> ent- 25  
halten kann,

worin

R<sup>10</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeuten, 30

und

R<sup>3</sup> für einen Phenyl-, Pyridyl- oder Thienylring steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist,

5

und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
wobei

10

A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

15

L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

20

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeuten,

R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, oder

25

für einen 4-R<sup>7</sup>-Piperazin-1-ylrest steht

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist,

30

worin

$R^7$  Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  
5  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

oder

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinrest bilden,

10

und

$R^3$  für einen Phenylrest steht,

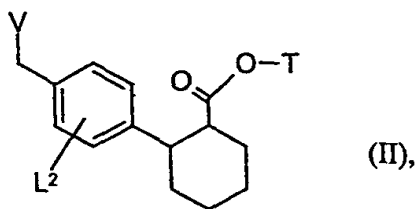
15

und deren Salze.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen  
der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

20

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

25

$L^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

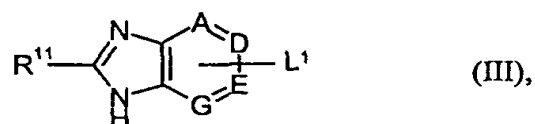
T für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert. Butyl steht,

und

V für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

5

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

10

A, D, E, G und L¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

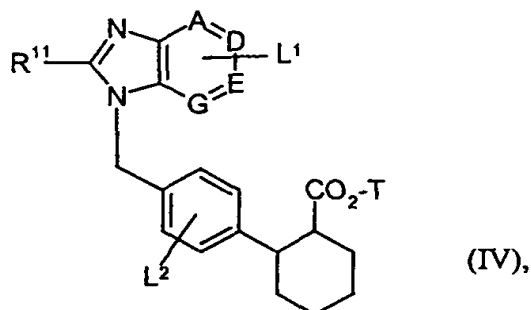
und

15

R¹¹ die in Anspruch 1 aufgeführte Bedeutung von R² hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch geeignete Amino- bzw. Hydroxyschutzgruppen blockiert sind,

20

in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von R¹¹ gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

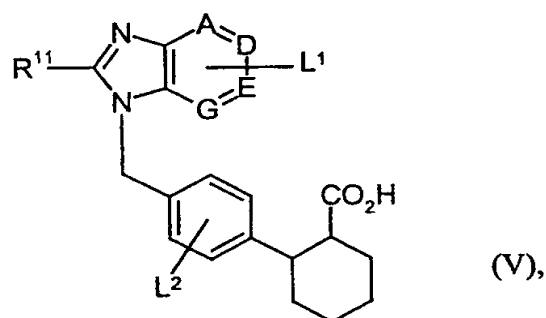


in welcher

$R^{11}$ , A, D, E, G,  $L^1$ ,  $L^2$ , und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

- 5 in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)



in welcher

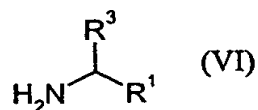
10

$R^{11}$ , A, D, E, G,  $L^1$  und  $L^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

und abschließend nach Aktivierung nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

20

$R^1$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umgesetzt,



und gegebenenfalls im Fall daß  $R^{11}$  eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV)  $\rightarrow$  (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

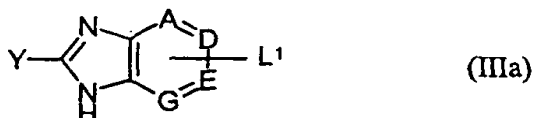
5

oder

[B] im Fall, daß  $R^2$  für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

10

zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



15

in welcher

A, D, E, G und  $L^1$  die oben angegebene Bedeutung haben

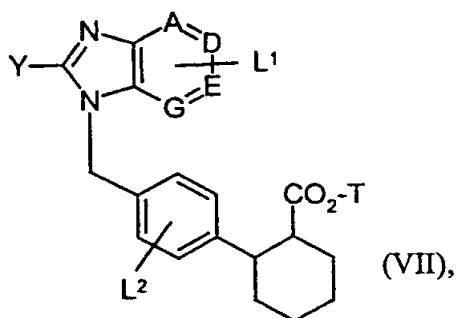
und

20

Y für Halogen oder Mesyl, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesyl steht,

in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)

- 16 -



in welcher

Y, A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> und T die oben angegebene Bedeutung haben,

5

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

10

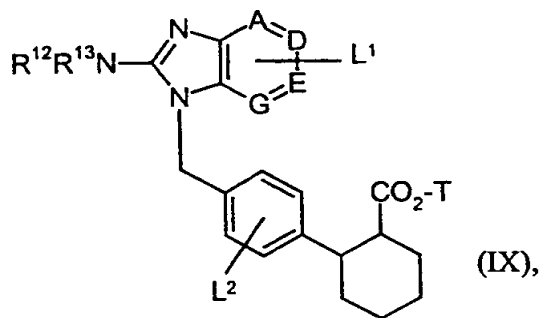


in welcher

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der Definition von R<sup>2</sup> bilden,

15

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



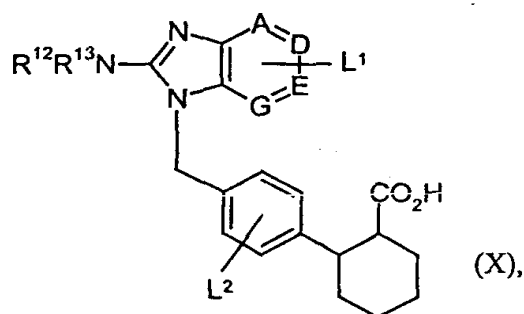
in welcher

20

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und T die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

- 5 in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)



in welcher

10

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

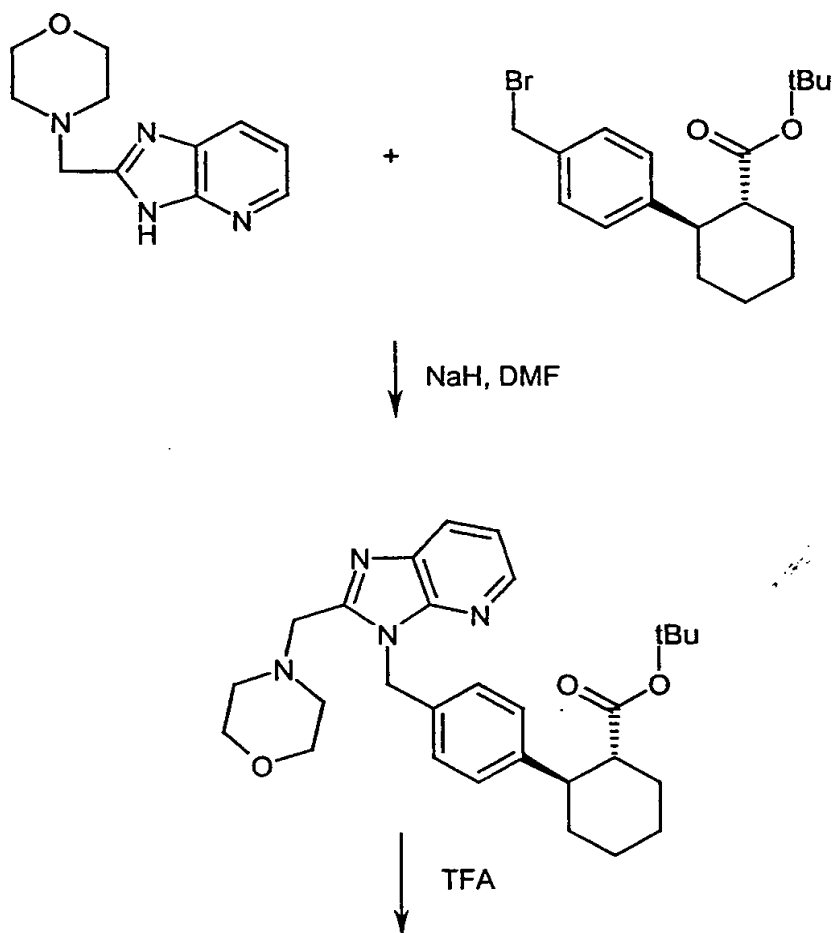
überführt,

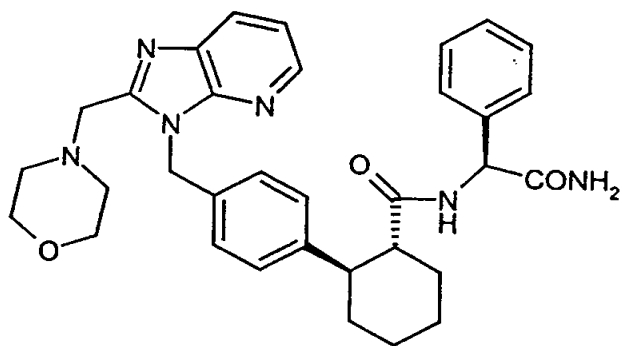
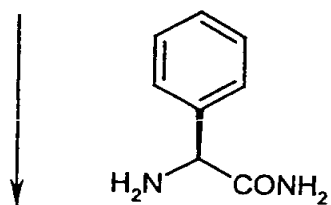
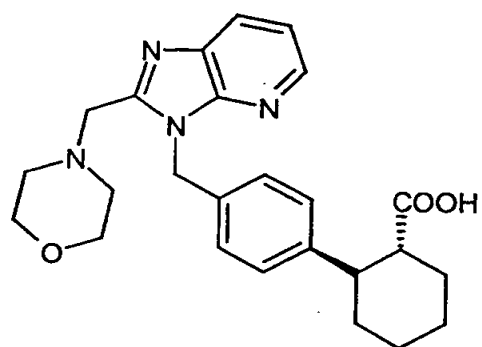
- 15 und abschließend nach Aktivierung nach bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) umgesetzt und gegebenenfalls durch Umsetzung mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

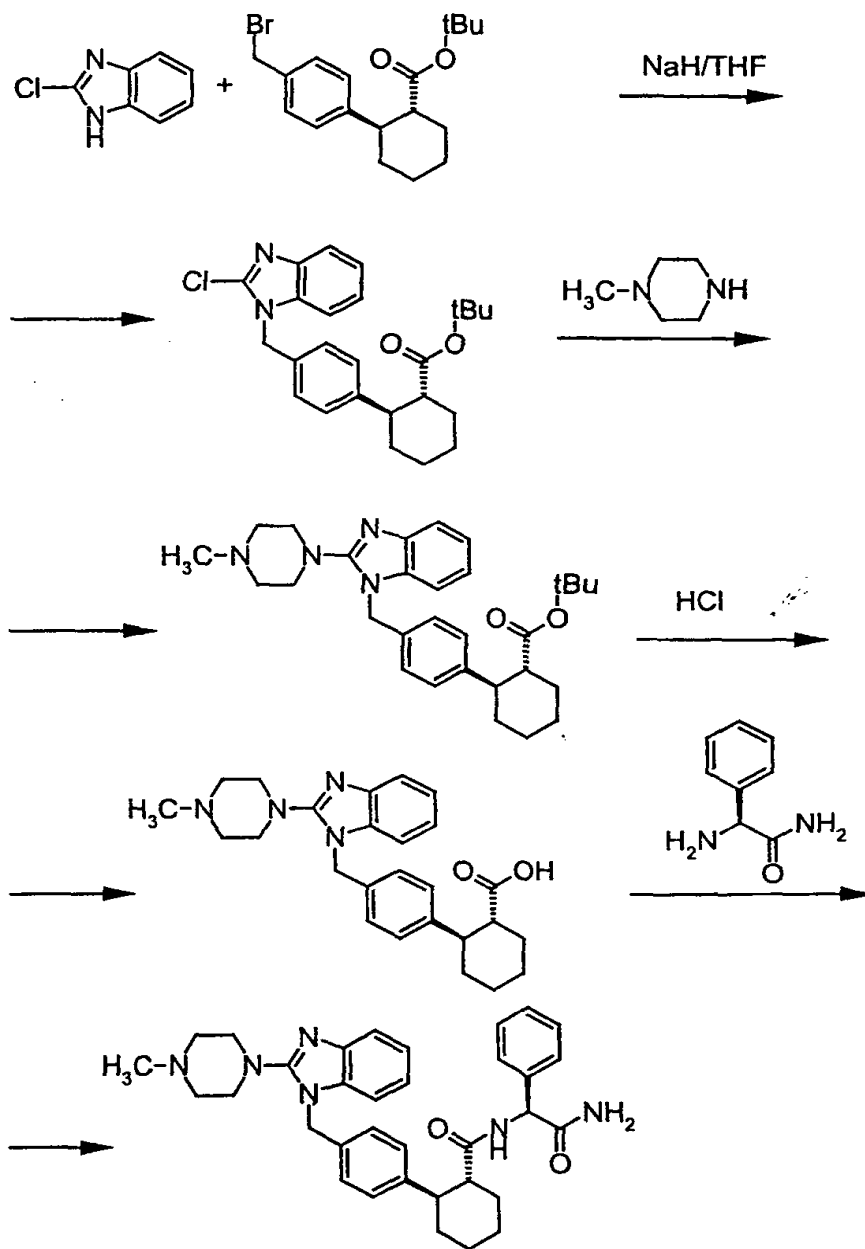
- 18 -

[A]





[B]



Geeignete Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tertbutoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl. Eine bevorzugte Schutzgruppe für primäre Amine ist Phthalimid. Bevorzugte Schutzgruppen für sekundäre Amine sind Benzyloxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man beispielsweise unter hydrogenolytischen, sauren oder basischen Bedingungen, bevorzugt mit Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure in inerten Lösemitteln wie Ether, Dioxan und Methylenchlorid arbeitet.

Eine geeignete Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.Butyl-dimethylsilyl, Dimethylhexylsilyl, tert.Butyl-diphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl, Benzyl, Triphenylmethyl (Trityl), Monomethoxytrityl (MMTr), Dimethoxytrityl (DMTr), Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.Butyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]-methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl,

Tetrahydropyranyl, Benzoyl, N-Succinimid, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt ist tertiär Butyl-dimethylsilyl.

- 5 Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. durch Säure, Base oder durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid oder erfolgt bei der Hydrolyse der Carbonsäure.

10 Als Lösemittel für die Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichloräthylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Pyridin, Dimethylsulf-  
15 oxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind für das Verfahren [A] (II) + (III) -> (IV) Diethylether, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

20 Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat,  
25 Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin,  
30 Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natri-



umhydrid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO. Ganz besonders bevorzugt ist für den Schritt [A] (II) + (III) -> (IV) ist Natriumhydrid.

- 5 Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) -> (IV) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +60°C, bevorzugt von 0°C bis +60°C, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) -> (IV) wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

15 Die Hydrolyse der Carbonsäureester erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden oder mit Säure im Falle der t-Butylester.

20 Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat.

25 Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch ggf. unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der Tertiär-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

30

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es  
5 möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran, und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure, Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether oder Wasser.

10 Die Hydrolyse wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Hydrolyse bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

15

Bei der Durchführung der Hydrolysen wird die Base oder die Säure im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 100 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

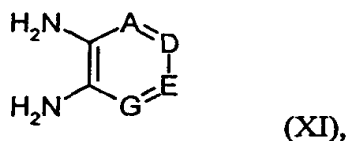
20 Die Aktivierung der Carbonsäuren (V) erfolgt gewöhnlich durch deren Umwandlung in die entsprechenden Säurehalogenide, bevorzugt Säurechloride, oder eine Voraktivierung mit einem üblichen Kondensationsmittel, was in situ oder durch Isolation des aktivierten Carbonsäurederivats geschehen kann. Die Säurehalogenide können nach üblichen Methoden hergestellt werden. Beispielsweise seien die Verwendung von  
25 Oxalylchlorid oder Thionylchlorid genannt.

Als Hilfsstoffe für die Amidbildungen werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder  
30 Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen

wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri-  
 5 (dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, und als Basen Alkalicarbonate z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Kombination von EDC, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenztriazol. Als Lösungsmittel für die  
 10 Amidbildung sind Dichlormethan und DMF bevorzugt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIIa), (VI) und (VIII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. EP-A-0 725 061, EP-A-0 725 064).

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können hergestellt werden, indem man, im Fall, daß  $R^{11}$  nicht für einen direkt über N-gebundenen Heterocyclus steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



20 in welcher

A, D, E, G und L<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

25



in welcher

$R^{11}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

unter Entfernung des Reaktionswassers, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure, vorzugsweise mit PPA, HCl und p-TsOH, umgesetzt (vgl. hierzu auch *J. Org. Chem.* 1941, 6, 25 ff und *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1991, 128, 255-259)

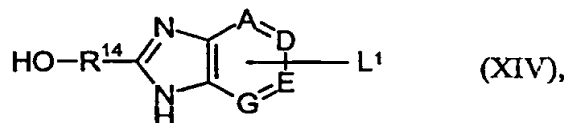
und im Fall, daß  $R^{11}$  für einen der oben unter  $R^2$  aufgeführten Reste steht, der gegebenenfalls auch eine Schutzgruppe trägt, Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

$R^{14}$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkandiyl steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

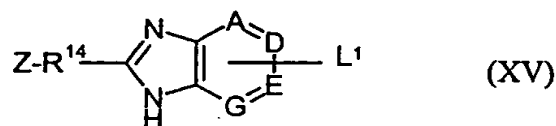


in welcher

A, B, D, G,  $R^{14}$  und  $L^1$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln überführt,

anschließend die Hydroxygruppe durch Halogen, Mesylat oder Tosylat substituiert und somit die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



in welcher

$R^{14}$ , A, D, E, G und  $L^1$  die oben angegebene Bedeutung haben

5

und

Z für Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

10 herstellt, und diese mit Aminen der allgemeinen Formel (XVI)



in welcher

15

$R^8$  und  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt (vgl. hierzu auch *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3406; *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 759-60).

20

Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genann-

25

ten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XV) ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von -30°C bis +60°C, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI), (XII), (XIII) und (XVI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIV) und (XV) sind teilweise neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), (V), (VII), (IX) und (X) und deren Salze sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum kombiniert mit einer verbesserten Wasserlöslichkeit.

10 Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen die Adenosinaufnahme hemmen.

15 Sie können in oraler oder intravenöser Applikation zur Vorbeugung und Behandlung von cerebraler Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödemen, Krämpfen, Epilepsie, Atemstillstand, Herzstillstand, Reye-Syndrom, cerebraler Thrombose, Embolie, Tumoren, Blutungen, Enzephalomyelitis, Hydroenzephalitis, Rückenmarksverletzungen, post-operative Hirnschäden, Verletzungen der Retina oder des optischen Nerven nach Glaukom, Ischämie, Hypoxie, Ödem oder Trauma  
20 sowie in der Behandlung von Schizophrenie, Schlafstörungen und Schmerz eingesetzt werden.

Aufgrund ihrer verbesserten Wasserlöslichkeit eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders gut zur intravenösen Applikation.

25

### Testsysteme

#### **1. Bestimmung der Löslichkeit**

30 Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

10 mg der Testsubstanz werden in 50µl DMSO vollständig gelöst (Stammlösung). Von dieser Lösung gibt man 20µl in 2000µl physiologische Kochsalzlösung. Diese Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa. Eppendorf) bei 1400 rpm 24 Stunden geschüttelt.

5

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus 5 min bei 14000 rpm abzentrifugiert. 1300 µl des Überstandes werden erneut mit der Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 rpm = 125000g zentrifugiert.

10

10 µl dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000µl DMSO verdünnt und diese Lösung an der HPLC gemessen. (Fa. Hewlett Packard 1090, Methode: Gradient von 100% PBS-Puffer pH=4 innerhalb von 15 min auf 10% Puffer/90% Acetonitril, Säule: RP18; PBS-Puffer pH=4 steht dabei für eine physiologische Kochsalzlösung, die mit Phosphatpuffer auf pH=4 eingestellt wurde).

15

Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20µl der Stammlösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, daß 5 Konzentrationen von 2.5 mg/l bis 2000mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.

20

Die nach dieser Methode bestimmte Löslichkeit der Beispiele 3 und 5 beträgt 176 bzw. 16 mg/l.

25

## **2. Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen an ein Adenosin-Transport-Protein aus Kalbs-Kortex**

Die Fähigkeit von Substanzen das Adenosinaufnahme-System zu beeinflussen wird erstens durch die Bestimmung der Bindungsaffinität ausgewählter Substanzen zu einem Adenosin-Transportprotein des ZNS und zweitens durch die Bestimmung der

30



hemmenden Wirkung der Substanzen auf die funktionelle Adenosinaufnahme untersucht.

5 Für den Bindungstest wird eine Membranpräparation des cerebralen Kortex vom Kalb verwendet, welcher den relevanten Adenosintransporter exprimiert. Die Bindungsaffinität ( $K_i$ -Wert) wird bestimmt, indem die Verdrängung eines spezifischen, radioaktiv markierten Liganden [Nitrobenzylthioinosin (NBTI)] von der betreffenden Bindungsstelle durch Test-Substanzen gemessen wird. Es handelt sich um die, für den eigentlichen Transportprozess relevante, Bindungsstelle auf dem Transportprotein. Die Bindung von Testsubstanzen in diesem Versuch führt daher zu einer meßbaren Freisetzung von gebundenem, radioaktiven NBTI, welche die Bestimmung des  $K_i$ -Wertes ermöglicht (*J. Neurochemistry* 1982, 39, 184-191).

Die Beispiele 3 und 5 inhibieren die Bindung von NBTI mit jeweils  $K_i = 2$  nM.

15

### 3. Hemmung der Adenosinaufnahme in Kalbs-Kortex Synaptosomen durch erfindungsgemäße Verbindungen

20 Für den funktionellen Adenosinaufnahme-Test wird eine Synaptosomen-Präparation aus dem cerebralen Kortex vom Kalb verwendet, die den betreffenden Adenosin-Transporter exprimiert. Synaptosomen sind zellfreie, funktionell aktive Vesikel, die aus Kortexgewebe unter Einsatz von Scherkräften gewonnen werden und noch die Eigenschaften eines intakten synaptischen Endknöpfchens besitzen. Die Hemmaktivität ( $IC_{50}$  -Wert) wird bestimmt, indem die Hemmung der Aufnahme des spezifischen, radioaktiv markierten „Substrats“ Adenosin in die Synaptosomen gemessen wird (*J. Neurochemistry* 1990, 55, 541-550).

25

Die Beispiele 3 und 5 hemmen die Adenosin-Aufnahme in Synaptosomen mit  $IC_{50} = 8$  nM bzw. 14 nM.

Die neuroprotektive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Tier-Modell der transienten Okklusion der Mittleren Cerebral-Arterie (tMCA-O) und des Subduralen Hämatoms (SDH) bestimmt.

#### 5      4.      tMCA-O

Dieses Nagetiermodell (Ratte) imitiert die Pathophysiologie und cerebrale Pathologie des Schlaganfalls bzw. Durchblutungsstillstands (Embolisation, Thrombose, Vasospasmus, Herzstillstand, rapide u. dramatische Blutdrucksenkung, hoher Blutverlust, usw.) mit nachfolgender Rezirkulation beim Menschen (Modifiziert nach: *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997, 17, 1066-1073).

Unter Allgemeinnarkose (Inhalationsnarkose mit Isofluran) werden die Haare im unteren vorderen Halsbereich abrasiert, bei Rückenlage der Kopf fixiert, die Haut desinfiziert und im Halsbereich mittig entlang der Trachea geöffnet. Die rechte seitliche Halsmuskulatur wird längs stumpf durchtrennt und zusammen mit der Haut auf die Seite gezogen (Wundhaken), so daß die Arteria carotis communis deutlich sichtbar ist. Die Arteria carotis communis wird in Richtung Kopf freipräpariert, bis sie sich in die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa teilt. Mit Hilfe von chirurgischem Nahtmaterial werden die Arteria carotis communis (nahe des Brustbereiches) und Arteria carotis externa abgebunden. Die Arteria carotis interna wird mit einer Mikroklemme temporär verschlossen. Nach Öffnung der Arteria carotis communis wird ein Nylon Monofilament mit abgerundeter Spitze und einem 1 cm langen Siliconzylinder durch die Arteria carotis communis dann nach Öffnen der Mikroklemme über die Arteria carotis interna vorgeschoben um den Abgang der Mittleren Cerebralen Arterie (Arteria cerebri media) zu verschließen. Mit zwei temporären Fadenschlingen wird das Filament in der Arteria carotis interna fixiert. Nach einer Stunde wird das Filament herausgezogen, und die Arteria carotis interna sowie Arteria carotis communis oberhalb der Öffnung abgebunden. Die Blutzufuhr erfolgt durch das contralaterale Gefäßsystem.

Die Substanzapplikation beginnt direkt mit dem Beginn der Reperfusion. Die Operationswunde wird chirurgisch versorgt. Während der Operation und der Substanzapplikation (Infusion) wird die Körpertemperatur durch eine Wärmeplatte konstant gehalten.

5

Nach 2 Tagen post-operativer Überlebenszeit wird das Volumen des cerebralen Infarktes mit Hilfe eines computerunterstützten Bildanalysesystems an vorgefertigten histologischen Schnittserien des Gehirns bestimmt. Die Infarktgröße wird nach Cortex, Striatum, Hippocampus und sonstigen Hirngebieten differenziert ausgewertet.

10

Bei einer Dosis von 0,001 mg/(kg x h) (i.v. Infusion) reduzieren die Beispiele 3 und 5 das Infarktvolumen um 81 bzw. 91% im Vergleich zu Kontrolltieren.

15

#### **5. Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)**

Dieses Nagetiermodell (Ratte) imitiert die Pathophysiologie und cerebrale Pathologie des stumpfen Schädel-Hirn-Traumas mit subduraler Blutung und Entwicklung eines subduralen Hämatoms beim Menschen (*Neurosurgery* 1990, 27, 433-439).

20

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.). Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der transienten focalen Ischämie bei der Ratte (tMCA-O) beschrieben.

25

Bei einer Dosis von 0,001 mg/(kg x h) (i.v. Infusion) reduzieren die Beispiele 3 und 5 das Infarktvolumen um 30 bzw. 45% im Vergleich zu Kontrolltieren.

30

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emul-

sionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,0001 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,0001 bis 1,0 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,00001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,0001 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

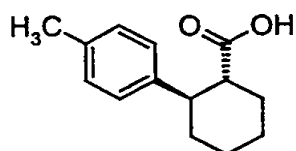
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

## Abkürzungen

	DMF:	N,N-Dimethylformamid
	DMSO:	Dimethylsulfoxid
5	PPA:	Polyphosphorsäure
	TFA:	Trifluoressigsäure
	THF:	Tetrahydrofuran

Ausgangsverbindungen

## Beispiel 1A

5      **(1*R*, 2*R*)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure**

10      Racemische (1*R*\*,2*R*\*)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure wurde analog dem in US-A-5,395,840, Spalte 16, beschriebenen Verfahren hergestellt. Das erhaltene racemische Material wurde nach folgender Vorschrift in die Enantiomeren getrennt:

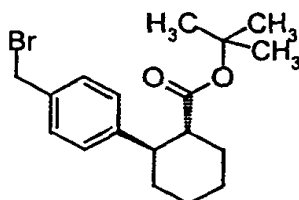
15      Die racemische Säure (415 g; 1,9 mol) und Triethylamin (96,2 g; 0,95 mol; 131,8 ml) wurden in einem Gemisch aus THF (2,7 l) und Wasser (5,3 l) suspendiert. S-(-)-Phenethylamin (115,2 g; 0,95 mol) wurde bei 60 °C tropfenweise hinzugefügt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend mit einem Eisbad gekühlt. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und enthielt überwiegend das Phenethylaminsalz des (1*S*,2*S*)-Enantiomers. Das Filtrat wurde mit  
20      konz. HCl angesäuert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausb.: 202,4 g (28%) eines mit dem (1*R*, 2*R*)-Isomer angereicherten Enantiomerengemisches.

25      Dieses Gemisch wurde wie oben beschrieben mit R-(+)-Phenethylamin behandelt, um das gewünschte Enantiomer als Salz zu fällen. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt und aus Acetonitril/Methanol (6:1) umkristallisiert. Die Röntgenstrukturanalyse dieser Kristalle ergab die (1*R*, 2*R*)-Konfiguration. Ausb. 136,9 g (46%). Nach der Aufarbeitung (s.o.) wurden 89 g (1*R*, 2*R*)-2-(4-Methylphenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure erhalten.

**Beispiel 2A**

**(1R,2R)-2-(4-Bromomethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert-butylester:**

5



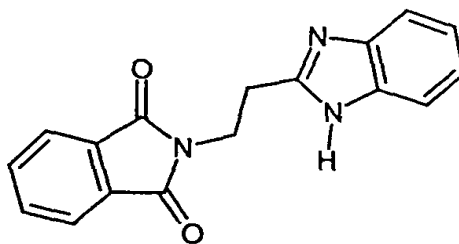
Das Zwischenprodukt wurde in Analogie zur Vorschrift für das Racemat (US-A-5,395,840, Spalte 17) hergestellt. Zur Aufreinigung wurde das erhaltene Gemisch mit Diethylether verrührt.

10

**Beispiel 3A**

**2-(2-Phthalimidylethyl)-benzimidazol**

15



2-Aminoethylbenzimidazol-Dihydrochlorid (*Bull. Soc. Chim. Fr.* 1991, 128, 255-259; 2,34 g, 10 mmol), Phthalsäureanhydrid (1,63 g, 11 mmol) und Triethylamin (2,79 ml, 20 mmol) wurden über Nacht in Chloroform (25 ml) zum Rückfluß erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester verdünnt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, Puffer (pH=7) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Dichlormethan:Methanol 10:1,  $R_f=0,4$ ) lieferte 2,08 g 2-(2-Phthalimidylethyl)-

20

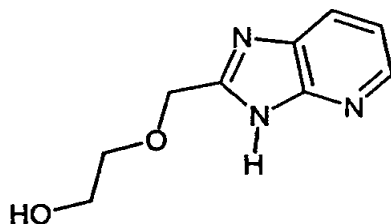
benzimidazol (71,4% der Theorie) als farblosen Schaum. MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )=292 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 3,15 (2 H, t); 4,0 (2 H, t); 7,05-7,2 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 7,8-7,9 (4 H, m); 12,4 (1 H, br s).

- 5 Im weiteren Verlauf der Synthese wird nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften A, B und C wie unten angegeben verfahren und in einem letzten Schritt wie weiter unten beschrieben die Phthalimidgruppe abgespalten.

#### Beispiel 4A

10

#### 2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-pyrido[2,3-*d*]imidazol

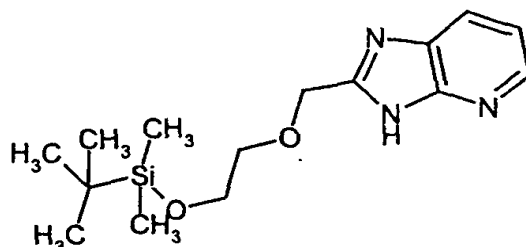


- 15 1,4-Dioxan-2-on (6,13 g, 60 mmol) und 2,3-Diaminopyridin (5,46 g, 50 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (100 ml) auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Mesitylen abdekantiert und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 9:1) gereinigt (Ausbeute: 8,47 g, 87% der Theorie).

20

MS(DCI)=194 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100%);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 3,78 (2 H, m); 3,89 (2H, m); 4,91 (2 H, s); 5,3 (1 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,95 (1 H, d); 8,43 (1 H, dd); 12,7 (1 H, br s).

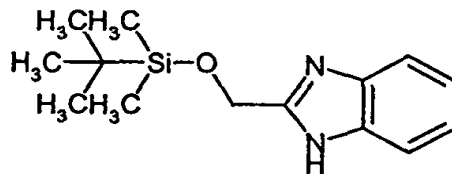


**Beispiel 5A****2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethoxymethyl]-pyrido[2,3-*d*]imidazol**

5

8,4 g (43,48 mmol) 2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-(pyrido-[2,3-*d*]-1*H*-imidazol) und 4,84 g (47,82 mmol) Triethylamin wurden in 120 ml DMF gelöst und mit 7,21 g (47,8 mmol) TBDMS-Chlorid versetzt, wobei sich das Gemisch auf ca. 40°C erwärmte. Nach dem noch 2 h bei Raumtemp. gerührt wurde, goß man das Gemisch auf Wasser, wobei das Produkt kristallin anfiel. Man saugte es ab, wusch mit wenig Wasser nach und trocknete im Hochvakuum. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,02 (6H, s); 0,83, (9H, s); 3,52 (2 H, t); 3,75 (2H, t); 4,73 (2 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,90 (1 H, dd); 8,43 (1 H, dd); 12,9 (1 H, br s).

15

**Beispiel 6A****2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-benzimidazol:**

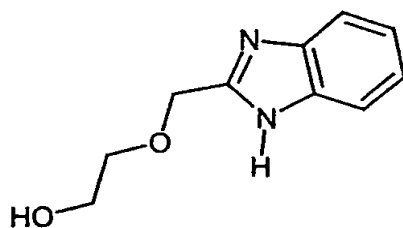
20

Zu einer Lösung aus 2-Hydroxymethylbenzimidazol (1,48 g, 9,95 mmol) in DMF (30 ml) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (2,27 ml, 16,3 mmol) und TBDMS-Chlorid (1,65 g, 10,95 mmol) gegeben. Nach 3,5 h wurde die Reaktion durch

Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester 2:1,  $R_f=0,35$ ) lieferte 2,52 g 2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethylbenzimidazol (97% der Theorie) als bräunliches Pulver. MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )=263 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,00 (6 H, s); 0,80 (9 H, s); 4,75 (2 H, s); 7,0-7,1 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 12,15 (1 H, br s).

### Beispiel 7A

#### 2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-benzimidazol:



1,4-Dioxan-2-on (2,04 g, 20 mmol) und 1,2-Diaminobenzol (2,16 g, 20 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (150 ml) auf Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurden die beim Abkühlen entstandenen Kristalle abgenutscht (2,94 g, 77% der Theorie).  $R_f$  (Dichlormethan:Methanol 10:1) =0,45, MS (EI)=192 ( $\text{M}^+$ , 20%), 148 (20%), 147 (40%), 132 (100%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 3,6 (4 H, s); 4,65 (1 H, s); 4,7 (2 H, s); 7,1-7,2 (2 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,55 (1 H, d); 12,4 (1 H, br s).

#### Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung [A]:

In einem typischen Ansatz wurde bei 0°C Natriumhydrid (6,3 mmol) zu einer Lösung des Imidazols der allgemeinen Formel (III) (6 mmol) in trockenem DMF (30 ml) gegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur und 30 min bei 40°C wurde bei 0°C die Verbindung der allgemeinen Formel (II) (6,3 mmol) zugegeben und das

Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester) wurde Produkt in 60-70% Ausbeute erhalten.

#### Allgemeine Vorschrift zur Esterspaltung [B]:

In einem typischen Ansatz wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (5 ml) zu einer Lösung aus Ester der allgemeinen Formel (IV) (T= *tert*-Bu; 1,5 mmol) in Dichlormethan (5 ml) gegeben. Nach 2 h wurde auf 0°C gekühlt, mit wässriger Natriumhydroxidlösung (ca. 30 ml, 2 M) auf pH=2 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat lieferte nach Einengen die Verbindung der allgemeinen Formel (V).

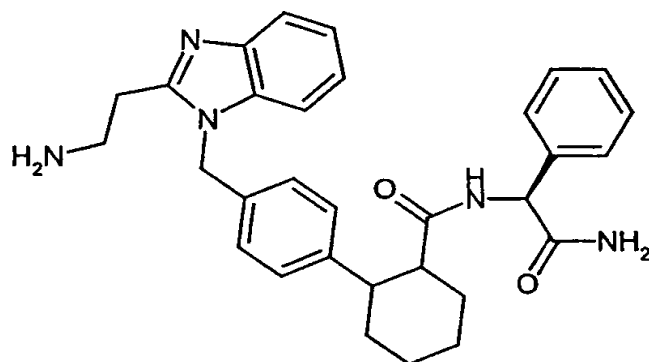
#### Allgemeine Vorschrift zur Amidbildung [C]:

Eine Suspension aus Säure (V) (4 mmol), (*S*)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid (4,2 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (4,4 mmol), EDC-Hydrochlorid (4,8 mmol) und Triethylamin (12 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wurde während 24-48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan (z.T. mit Methanol) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat (oder Magnesiumsulfat) getrocknet und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol). Es wurde gewünschtes Produkt in 60-80% Ausbeute erhalten.

Analog kann nach Vorschrift C statt Phenylglycinamid Phenylglycinol eingesetzt werden.

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

- 5 **(S)-N-((1*R*\*, 2*R*\*)-{4-[2-(2-Aminoethyl-benzimidazol-1-yl)methyl]phenyl}-cyclohex-2-yl-carbonyl)-phenylglycinamid**

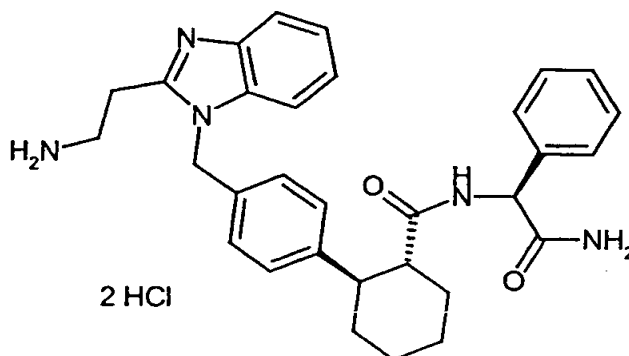


- 10 Zu einer Suspension aus (2*S*)-N-[(2*R*\*)-(4-{2-(2-Phthaloylaminoethyl)-benzimidazol-1-yl-methyl}-phenyl)-cyclohexyl-(1*R*\*)-carbonyl]-phenylglycinamid (hergestellt nach den allgemeinen Vorschriften [A - C] aus der Verbindung des Beispiels 3A und dem Racemat von Beispiel 2A gemäß US-A-5,395,840, Example IV; 500 mg, 0,78 mmol, Diastereomerengemisch) in Ethanol (25 ml) wurde Hydrazinhydrat
- 15 (0,38 ml, 7,82 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Salzsäure (1 M) auf pH=2 gestellt und eingeengt. Extraktion zwischen 10% wässriger Natriumbicarbonatlösung und Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol:konz. wässriger Ammoniak 100:13:1,3, R<sub>f</sub>(10:1:0,2)=0,1) lieferte
- 20 die Titelverbindung (292 mg, 72%, Diastereomerengemisch) als gelbliches Pulver. MS (DCI, NH<sub>3</sub>)=510 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,0 (2 H, br s); 2,6-3,0 (6 H, m); 5,1-5,2 (A:1 H, d; B:1 H, d); 5,4-5,5 (A:2 H, s; B:2 H, s); 6,85-7,0 (4 H, m); 7,1-7,3 (7 H, m); 7,4-7,5 (1 H, m); 7,55-7,65 (4 H, m); 8,05-8,15 (A:1 H, d; B:1 H, d).

**Beispiel 2**

**(S)-N-((1R, 2R)-4-{{2-(2-Aminoethyl)-benzimidazol-1-yl}methyl}phenyl)-cyclohex-1-yl-carbonyl}phenylglycinamid dihydrochlorid**

5



Chromatographische Trennung des Eduktes von Beispiel 1 (Kieselgel, Methylenchlorid: Methanol) lieferte diastereomerenreines (S)-N-((1R, 2R)-2-{{2-[2(Phthaloyl-amino)-ethyl]-benzimidazol-1-yl}methyl}-phenyl)-cyclohex-1-yl-carbonyl}-phenylglycinamid, das analog Beispiel 1 entschützt wurde und dann in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1M-HCl in Diethylether behandelt und eingengt wurde.

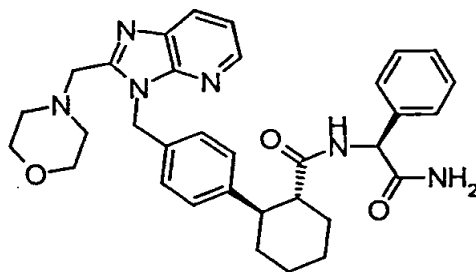
Gef.: C 64,21 H 6,58

Ber.: C 63,91 H 6,49

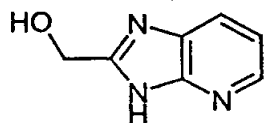
**Beispiel 3**

**(S)-N-(((1R, 2R)-4-{{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl}methyl}-phenyl)-cyclohex-1-yl}carbonyl)-phenylglycinamid**

20



a) 2-Hydroxymethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol



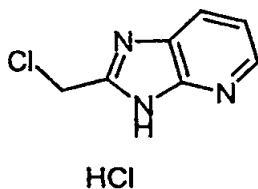
5

2,3-Diaminopyridin (54,6 g; 0,5 mol) und Glykolsäure (38 g; 0,5 mol) wurden in 700 mL Mesitylen am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und 15 min in 800 mL Wasser unter Zusatz von Aktivkohle gekocht. Nachdem die Suspension heiß filtriert und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, fielen farblose Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Ausbeute: 56,4 g (75%).

10

15

b) 2-Chlormethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol Hydrochlorid:



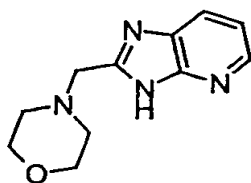
Die Verbindung aus Beispiel 3a (14,9 g; 100 mmol) wurde in 25 mL Ethanol suspendiert und ein trockener HCl-Strom bis zur Sättigung eingeleitet. Das erhaltene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,1 g (100%).

20

Dieses wurde in 100 mL Chloroform suspendiert und mit 35 mL Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde das Gemisch 24 h unter Rückfluß erhitzt, dann heiß filtriert und der Niederschlag mit Chloroform gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,9 g (92%).

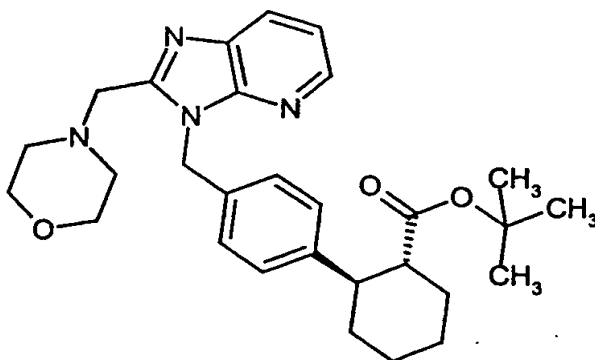
5

c) 2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol:



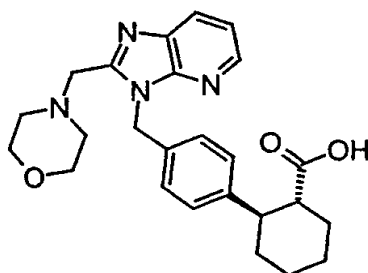
10 Die Verbindung aus Beispiel 3b (13,7 g; 67 mmol) und Morpholin (28,6 g; 328 mmol) wurden 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen. Diese Suspension wurde 15 min unter Zusatz von Aktivkohle gekocht und anschließend heiß filtriert. Nachdem das Gemisch eingeeengt wurde, reinigte man das entstandene Produkt durch  
15 Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:30:1 Essigester/ Ethanol/ Triethylamin). Das Produkt kann aus Essigester/Hexan umkristallisiert werden.

20 d) (1*R*, 2*R*)-{4-[[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



Eine 60%ige Suspension von Natriumhydrid in Öl (2 g; 51,6 mmol) wurde unter Argon in 150 mL DMF suspendiert und die Verbindung aus Beispiel 3c (9,5 g; 43,5 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 30 min auf 50 °C erwärmt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Verbindung aus Beispiel 2A (17,3 g; 44 mmol) hinzugefügt, wonach das Gemisch 20 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Die entstandene klare Lösung wurde im Hochvakuum eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan/ Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:4 Dichlormethan/ Methanol) Ausb. 10 g (47%) eines braunen, viskosen Öls.

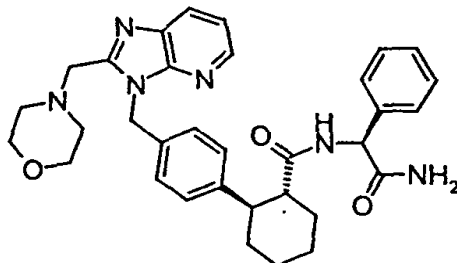
e) (1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}phenyl}cyclohexan-1-carbonsäure



Die Verbindung aus Beispiel 3d (10 g; 20,4 mmol), 120 mL Dichlormethan und 100 mL Trifluoressigsäure wurden 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Gemisch unter Kühlung mit konz. Natronlauge neutralisiert, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. (Eluent: Dichlormethan/ Methanol 100:6) Ausb. 7,3 g (80%) eines farblosen amorphen Festkörpers.



- f) (S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



5

Gemäß dem allgemeinen Verfahren [C] wurde die Verbindung von Beispiel 3e (1,4 g; 3,22 mmol) unter Zusatz einer Spatelspitze DMAP (4-Dimethylaminopyridin) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert und durch Säulenchromatographie gereinigt (Dichlormethan/ Methanol 100:6). Ausb. 1,7 g (93%) eines blaßgelblichen Pulvers.

10

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 1,25-1,5 (3H; br m), 1,62 (1H; dq), 1,8 (3H; m), 1,94 (1H; dd), 2,31 (1H; dt), 2,42 (4H; br m), 2,67 (1H; dt), 3,61 (6H; m), 5,21 (1H; d), 5,49 (1H; br s), 5,63 (2H; d+d), 5,72 (1H; br s), 6,41 (1H; d), 6,82 (2H; d), 6,92 (2H; d), 6,98 (2H; d), 7,13 (2H; t), 7,18 (1H; t), 7,23 (1H; dd), 8,03 (1H; d), 8,42 (1H; d)

15

MS (DCI/NH<sub>3</sub>)[m/z]: 567 (100, M+H)

#### 20 Beispiel 4

(S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid Hydrochlorid

25 Die Verbindung von Beispiel 3 wurde in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1M-HCl in

Dietylether behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt [Fp. 158°C (Zers.)].

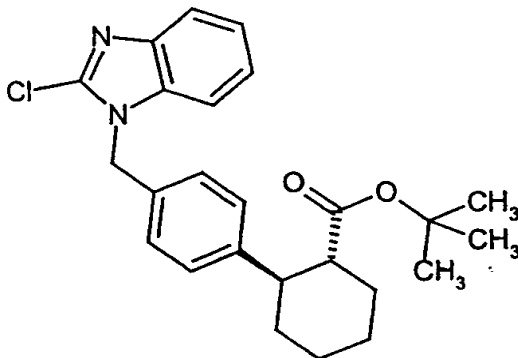
### Beispiel 5

5

(S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

a) (1R, 2R)-2-{4-[(2-Chloro-benzimidazol-1-yl)methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester

10

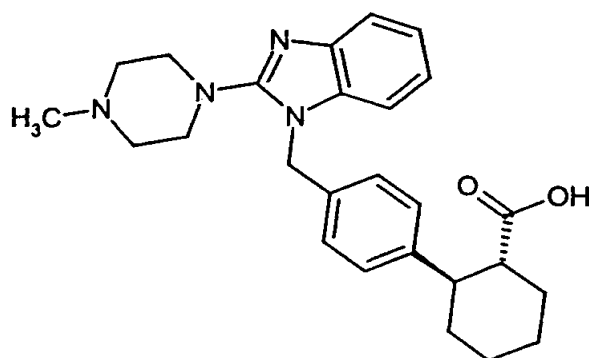


Entsprechend allgemeiner Vorschrift [A] wurde die Titelverbindung aus 2-Chloro-benzimidazol und der Verbindung aus Beispiel 2A hergestellt [ $R_f$  (Cyclohexan:Essigester = 1:1) = 0,85].

15

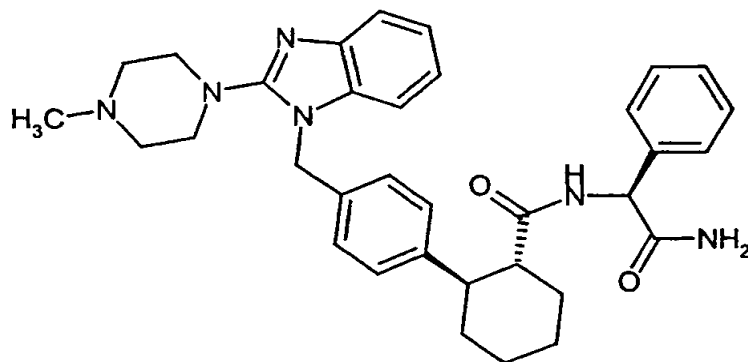
b) (1R, 2R)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure

20



Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 5a (34,0 g, 56,0 mmol) in N-Methyl-  
 piperazin (77,7 mL, 700 mmol) wurde über Nacht auf 100°C erhitzt, anschliessend  
 5 eingeengt und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol=20:1 bis 10:1,  
 $R_f(10:1)=0,32$ ). Es wurden 32,0 g (1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benz-  
 imidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure -*tert*-butylester erhalten,  
 die über Nacht bei Raumtemperatur mit Salzsäure (180 mL, 6 M) zur Reaktion  
 gebracht wurden. Waschen des Reaktionsgemisches bei pH=7 mit Dichlormethan,  
 10 Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Chromatographie  
 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol 5:1,  $R_f=0,13$ ) lieferte 19 g (78% der Theorie  
 über 2 Stufen) der Titelverbindung. MS (ESI)=433 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  
 1,35-1,5 (4 H, m); 1,65-1,8 (3 H, m); 1,9-2,0 (1 H, m); 2,2 (3 H, s); 2,4-2,5 (5 H, m);  
 2,6-2,7 (1 H, m); 3,15 (4 H,  $\psi$  t); 3,4 (1 H, very br s); 5,2 (2 H, s); 7,0-7,2 (7 H, m);  
 15 7,4,(1 H, d).

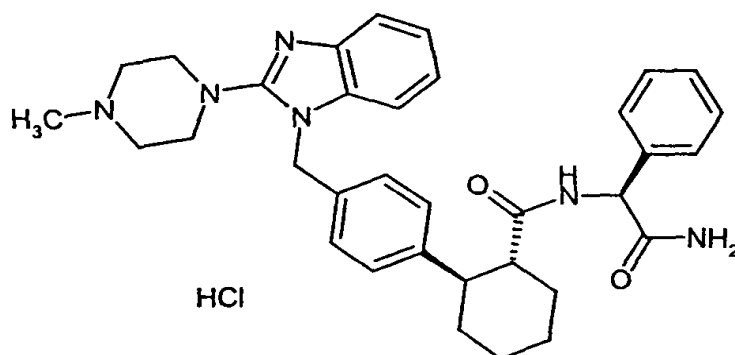
c) (S)-N-({(1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl)-phenylglycinamid



Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 5b (19 g, 43,9 mmol), (*S*)-Phenylgly-  
 cinamid-Hydrochlorid (8,61 g, 46,1 mmol), 1-Hydroxybenztriazol (7,68 g,  
 5 48,3 mmol), EDC-Hydrochlorid (9,68 g, 50,5 mmol) und Triethylamin (24,5 mL,  
 175,7 mmol) in Dichlormethan (1000 mL) wurde über das Wochenende bei  
 Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan/-  
 Methanol extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der leicht  
 gelbliche Festkörper wurde in Dichlormethan/Methanol (10:1, 220 mL) verrührt, die  
 10 saubere Titelverbindung wurde abgenutscht und bei 40°C am Vakuum getrocknet  
 (14,5 g, 59%).  $R_f$  (Dichlormethan:Methanol 10:1)=0,30. MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )=565  
 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,85 (4 H, m); 2,2 (3 H, s);  
 2,45 (4 H,  $\psi$  t); 2,65 (1 H, br t); 2,8 (1 H, td); 3,15 (4 H,  $\psi$  t); 5,15 (1 H, d); 5,2 (2 H,  
 s); 6,9 (2 H, d); 6,95-7,2 (11 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,6 (1 H, br s); 8,0 (1 H, d).

### Beispiel 6

**(*S*)-N-(((1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-  
 phenyl}-cyclohex-1-yl)carbonyl)-phenylglycinamid Hydrochlorid**



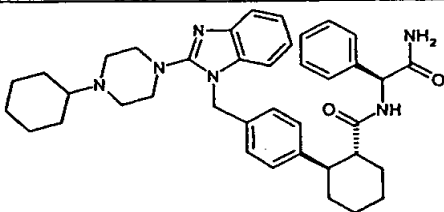
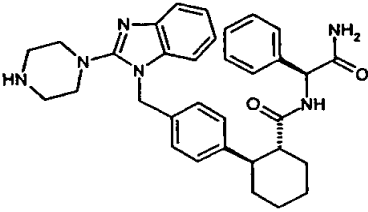
Die Verbindung von Beispiel 5 (100mg, 0,177 mmol) wurde in Dichlor-  
methan/Methanol (2,5:1; 5mL) gelöst und mit 1M-HCl/Diethylether (0,177 mmol)  
5 versetzt, 5 min gerührt und dann in der Kälte am Vakuum eingeeengt. Die Titelver-  
bindung wurde als farbloses Pulver (106 mg) erhalten. Fp 200°C (Zers.).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Beispiele 7 bis 10 wurden analog Bei-  
spiel 5 unter Verwendung der entsprechend substituierten Piperazine hergestellt.

10

Tabelle 1:

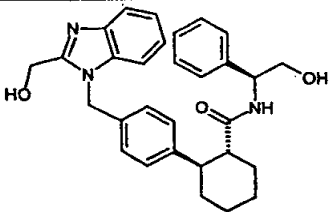
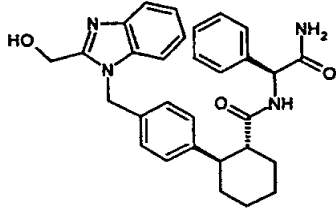
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> *
7		0,3 (10:1:0)
8		0,3 (10:1:0,1)

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> *
9		0,4 (10:1:0,1)
10		0,3 (10:1:0,1)

\* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Methanol:konz. Ammoniak

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Beispiele 11 und 12 werden ausgehend  
5 von der Verbindung aus Beispiel 6A nach den allgemeinen Vorschriften A, B und C hergestellt.

**Tabelle 2:**

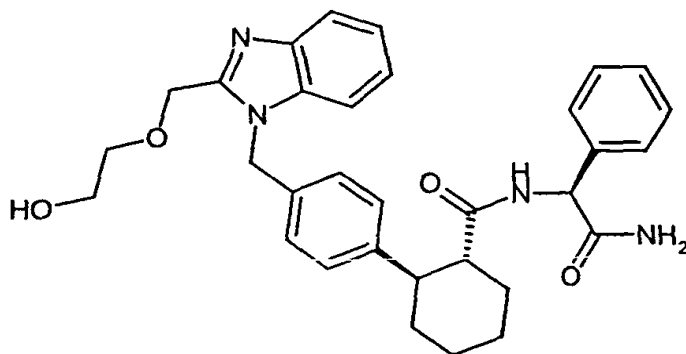
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> *
11		0,4 (10:1)
12		0,35 (10:1)

10

\* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Methanol

**Beispiel 13**

5 (S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-[[2-(2-Hydroxyethoxy)methyl]-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



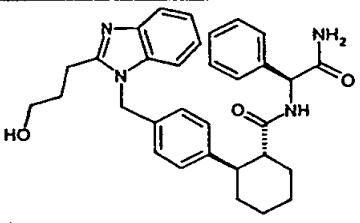
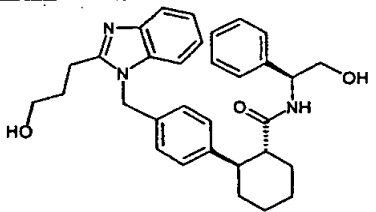
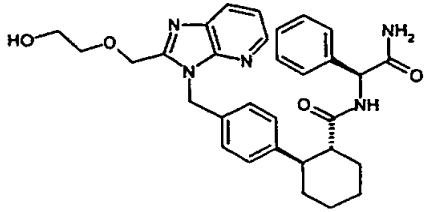
10 Ausgehend von der Verbindung des Beispiels 7A, das analog zu Beispiel 6A mit TBDMS-Chlorid silyliert wird und anschließend nach allgemeiner Vorschrift A, B und C umgesetzt wird, wird die Titelverbindung erhalten.

$R_f$ (Dichlormethan:Methanol 20:1)=0,20.

15 MS (ESI)=541 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,6-2,7 (1 H, m); 2,75-2,85 (1 H, m); 3,5 (4 H, s); 4,65 (1 H, br s); 4,6 (2 H, s); 5,15 (1 H, d); 5,55 (2 H, s); 6,9 (2 H, d); 6,95-7,2 (10 H, m); 7,45 (1 H, m); 7,6 (1 H, s); 7,65 (1 H, m); 8,05 (1 H, d).

20 Die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 14 bis 16 werden analog Beispiel 13 aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

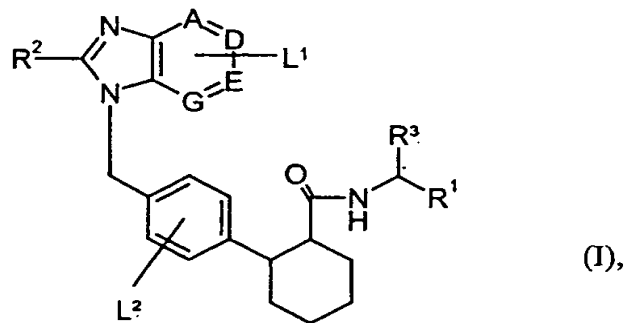
Tabelle 3:

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH: konz. Ammoniak)	MS
14		0,44 (10:1:0)	
15		0,46 (10:1:0)	
16			EI: 541 (M <sup>+</sup> )



**Patentansprüche**

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

$L^1$  und  $L^2$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl stehen,

$R^1$  für die CH<sub>2</sub>-OH-Gruppe steht, oder  
für einen Rest der Formel CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

$R^2$  für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht,

für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist,

für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder

für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

wobei (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis 8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR<sup>10</sup> enthalten kann,

5

worin

R<sup>10</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

10

und

R<sup>3</sup> für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienylring steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

15

und deren Salze.

20

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

wobei

25

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

$L^1$  und  $L^2$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

5             $R^1$     für die  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe steht, oder  
             für einen Rest der Formel  $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$  steht,

             worin

10             $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl bedeuten,

$R^2$     für  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl steht,  
             für  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder  
15            Schwefelatom oder durch einen Rest  $\text{NR}^6$  unterbrochen ist,  
             für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5-  
             bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein  
             weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder  
             für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen  
20            Rest der Formel  $\text{NR}^7$  und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-,  
             Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

             wobei  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch  
             ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein  
25            Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige,  
             gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff-  
             oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das  
             durch einen Rest  $\text{NR}^6$  unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 5- bis  
             7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel  $\text{NR}^7$   
30            und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwe-

felatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder durch einen Rest der Formel  $-NR^8R^9$  substituiert sind,

worin

5

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy- $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

10

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

oder

15

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel  $NR^{10}$  enthalten kann,

20

worin

$R^{10}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

25

und

$R^3$  für einen Phenyl-, Pyridyl- oder Thienylring steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist,

30

und deren Salze.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

wobei

5

A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

10

$L^1$  und  $L^2$  für Wasserstoff stehen,

$R^1$  für einen Rest der Formel  $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$  steht,

worin

15

$R^4$  und  $R^5$  Wasserstoff bedeuten,

$R^2$  für  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, oder

20

für einen 4- $R^7$ -Piperazin-1-ylrest steht

wobei  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest der Formel  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  substituiert ist,

25

worin

$R^7$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

30

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

oder

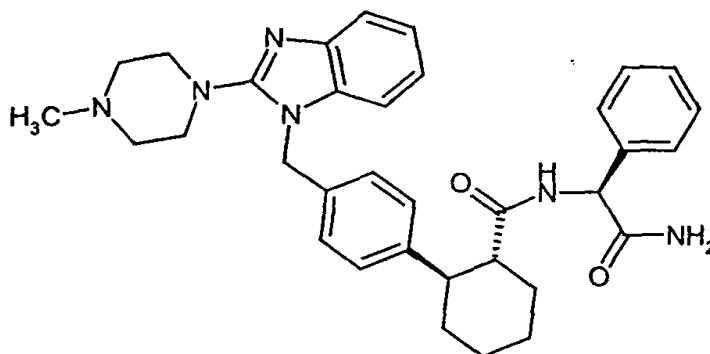
$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinrest bilden,

und

$R^3$  für einen Phenylrest steht,

und deren Salze.

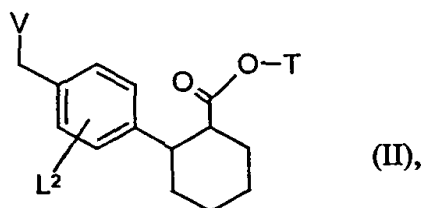
4. (*S*)-N-{{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl]-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



und dessen Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

$L^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

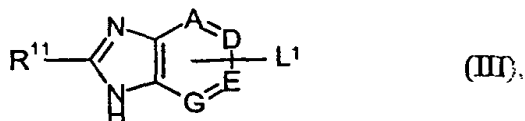
T für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert. Butyl steht,

und

10

V für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15

in welcher

A, D, E, G und  $L^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

20

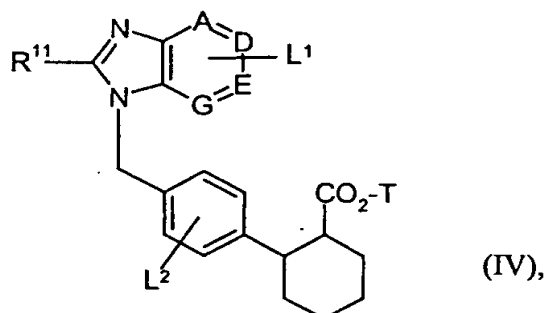
und

$R^{11}$  die in Anspruch 1 aufgeführte Bedeutung von  $R^2$  hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch geeignete Amino- bzw. Hydroxyschutzgruppen blockiert sind,

25



in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von  $R^{11}$  gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



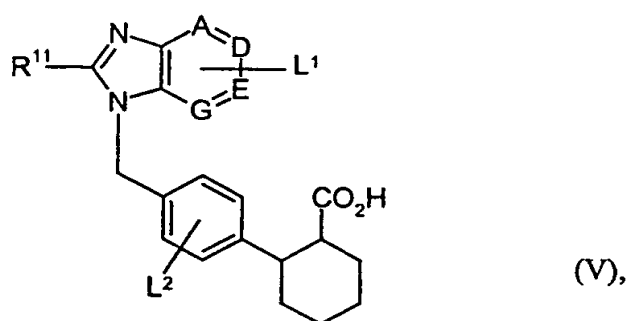
5 in welcher

$R^{11}$ , A, D, E, G,  $L^1$ ,  $L^2$ , und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

10

in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)



15 in welcher

$R^{11}$ , A, D, E, G,  $L^1$  und  $L^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

20

und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

$R^1$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

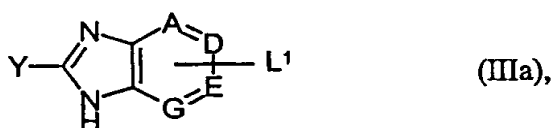
in inerten Lösemitteln umgesetzt,

und gegebenenfalls im Fall daß  $R^{11}$  eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV)  $\rightarrow$  (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

oder

[B] im Fall, daß R<sup>2</sup> für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



in welcher

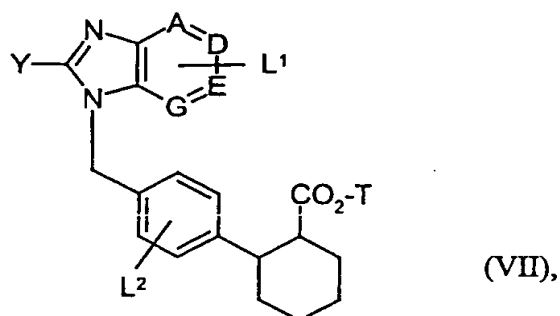
A, D, E, G und L<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

Y für Halogen oder Mesyl, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesyl steht,

5

in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

10

Y, A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



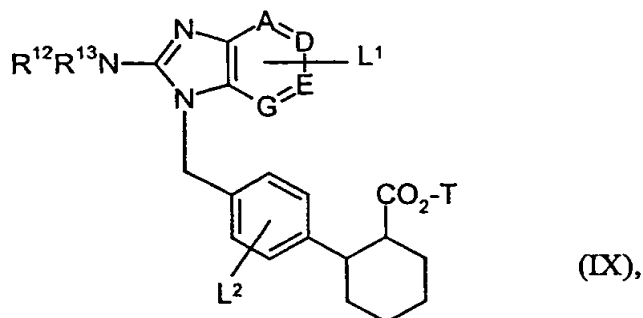
20

in welcher

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der Definition von R<sup>2</sup> bilden,

25

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

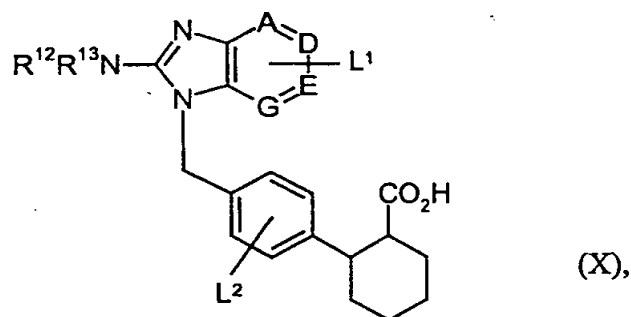
A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und T die oben angegebene Bedeutung haben,

5

umsetzt,

in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)

10



in welcher

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

15

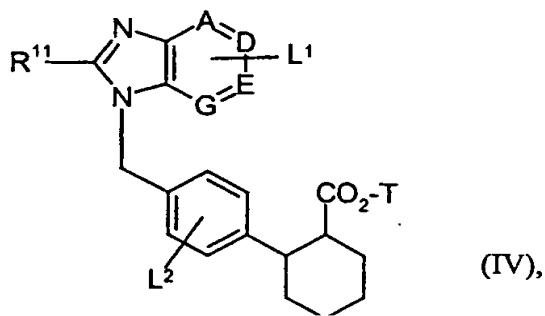
überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel

(VI) umgesetzt und gegebenenfalls durch Umsetzung mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

5



worin

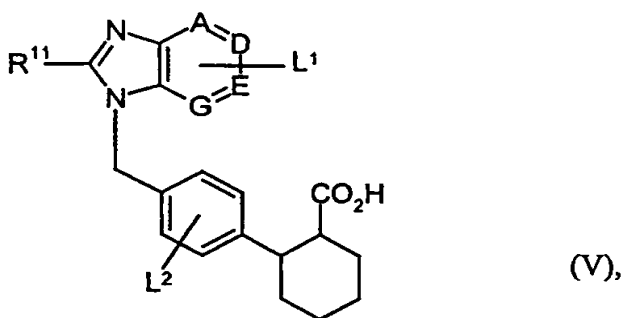
A, D, E, G, L¹, L², R¹¹ und T die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene Bedeutung haben,

10

und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

15



worin

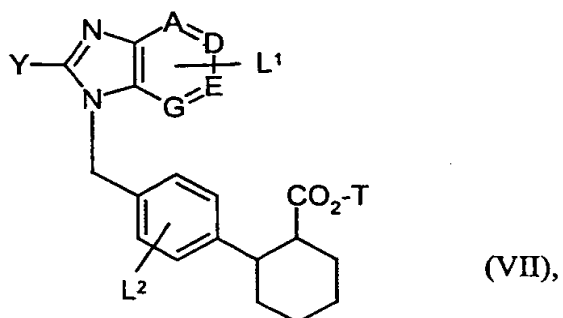
A, D, E, G, L¹, L² und R¹¹ die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene Bedeutung haben,

20

und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

5



worin

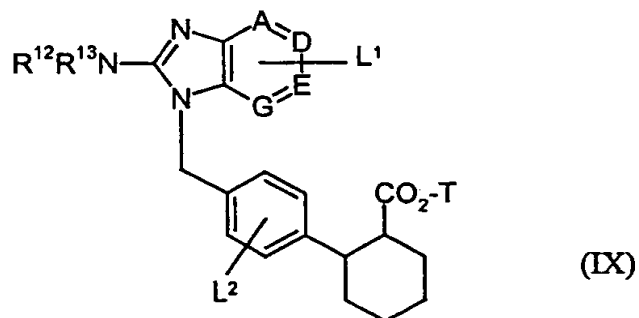
A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, Y und T die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene  
Bedeutung haben,

10

und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

15



worin

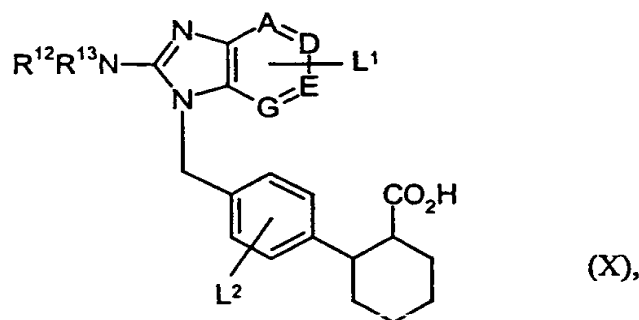
A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und T die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene  
Bedeutung haben,

20

und deren Salze.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

5



worin

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die in den Ansprüchen 1 und 5 angegebene  
Bedeutung haben,

10

und deren Salze.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß  
einem der Ansprüche 1 bis 4 in Zusammensetzung mit mindestens einem  
pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen ungiftigen Träger oder Exzi-  
pienten.

15

12. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Arz-  
neimittel in der Behandlung von Menschen und Tieren.

20

13. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Her-  
stellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ischä-  
mischen Hirnerkrankungen.

25

14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hirnschlag, Reperfusionsschäden oder Hirntrauma.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No

PCT/EP 00/04417

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/14 A61K31/4184 A61P9/10 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 725 064 A (BAYER AG) 7 August 1996 (1996-08-07) cited in the application the whole document ---	1-14
A	EP 0 725 061 A (BAYER AG) 7 August 1996 (1996-08-07) the whole document ---	1-14
A	EP 0 667 342 A (BAYER AG) 16 August 1995 (1995-08-16) page 2 -page 5, line 18 ---	1-14
A	EP 0 611 767 A (BAYER AG) 24 August 1994 (1994-08-24) cited in the application page 3 -page 7, line 55 ---	1-14
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2000

Date of mailing of the international search report

17/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter onal Application No  
PCT/EP 00/04417

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 582 164 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9 February 1994 (1994-02-09) page 2 -page 7 ----	1-14
A	EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2 February 1994 (1994-02-02) the whole document ----	1-14
A	US 5 382 584 A (NEELAKANTAN BALASUBRAMANIAN) 17 January 1995 (1995-01-17) the whole document ----	1-14
A	US 5 229 505 A (NICOLE BRU-MAGNIEZ ET AL.) 20 July 1993 (1993-07-20) the whole document -----	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter Application No

PCT/EP 00/04417

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 725064	A	07-08-1996	DE 19503160 A	08-08-1996
			AU 710235 B	16-09-1999
			AU 4224096 A	08-08-1996
			BG 100326 A	30-08-1996
			CA 2168317 A	02-08-1996
			CN 1137380 A	11-12-1996
			CZ 9600291 A	14-08-1996
			FI 960425 A	02-08-1996
			HR 960017 A	31-12-1997
			HU 9600227 A	30-12-1996
			JP 8253453 A	01-10-1996
			NO 960414 A	02-08-1996
			NZ 280905 A	20-12-1996
			PL 312546 A	05-08-1996
			SG 42329 A	15-08-1997
			SK 13796 A	01-10-1996
			US 5935983 A	10-08-1999
			ZA 9600725 A	20-08-1996
EP 725061	A	07-08-1996	DE 19513716 A	08-08-1996
			AT 193701 T	15-06-2000
			AU 708784 B	12-08-1999
			AU 4224196 A	08-08-1996
			BG 62807 B	31-08-2000
			BG 100325 A	30-08-1996
			CA 2168320 A	02-08-1996
			CN 1137520 A	11-12-1996
			CZ 9600289 A	14-08-1996
			DE 59605373 D	13-07-2000
			ES 2148600 T	16-10-2000
			FI 960424 A	02-08-1996
			HR 960015 A	31-10-1997
			HU 9600231 A	28-05-1997
			JP 8253451 A	01-10-1996
			NO 960413 A	02-08-1996
			NZ 280906 A	28-10-1996
			PL 312545 A	05-08-1996
			SG 38925 A	17-04-1997
			SI 725061 T	31-08-2000
			SK 13896 A	01-10-1996
			US 5607962 A	04-03-1997
			ZA 9600726 A	20-08-1996
EP 667342	A	16-08-1995	DE 4401893 A	27-07-1995
			CA 2140709 A	25-07-1995
			JP 7224031 A	22-08-1995
EP 611767	A	24-08-1994	DE 4304455 A	18-08-1994
			AT 196141 T	15-09-2000
			AU 672262 B	26-09-1996
			AU 5480794 A	18-08-1994
			CA 2115536 A	16-08-1994
			CN 1108257 A, B	13-09-1995
			CZ 9400329 A	17-08-1994
			DE 59409509 D	12-10-2000
			FI 940659 A	16-08-1994
			IL 108625 A	30-09-1997
			JP 6293741 A	21-10-1994

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 611767 A		NO 940506 A	16-08-1994
		NZ 250864 A	28-03-1995
		PL 302213 A	22-08-1994
		RU 2119480 C	27-09-1998
		SK 15294 A	07-12-1994
		US 5395840 A	07-03-1995
		ZA 9400984 A	24-08-1994
EP 582164 A	09-02-1994	AT 174913 T	15-01-1999
		AU 4423293 A	03-02-1994
		CA 2101311 A	01-02-1994
		CN 1085216 A	13-04-1994
		DE 69322707 D	04-02-1999
		DE 69322707 T	19-08-1999
		DK 582164 T	23-08-1999
		ES 2125285 T	01-03-1999
		FI 933398 A	01-02-1994
		GR 3029778 T	30-06-1999
		HU 67460 A	28-04-1995
		JP 6157472 A	03-06-1994
		MX 9304547 A	28-02-1994
		NO 932694 A	01-02-1994
		PL 299888 A	18-04-1994
		US 5382584 A	17-01-1995
		ZA 9305153 A	01-02-1994
EP 581003 A	02-02-1994	DE 4221009 A	05-01-1994
		AT 196136 T	15-09-2000
		AU 4146393 A	06-01-1994
		CA 2099078 A	27-12-1993
		CN 1082538 A,B	23-02-1994
		CN 1182734 A	27-05-1998
		CZ 9301173 A	19-01-1994
		DE 59310098 D	12-10-2000
		FI 932952 A	27-12-1993
		HU 64753 A	28-02-1994
		IL 106107 A	30-09-1997
		JP 6073016 A	15-03-1994
		MX 9303599 A	31-01-1994
		NO 932133 A	27-12-1993
		NZ 247974 A	26-07-1996
		NZ 272784 A	26-07-1996
		RU 2110514 C	10-05-1998
		SK 66893 A	02-02-1994
		US 5508299 A	16-04-1996
		ZA 9304583 A	02-02-1994
US 5382584 A	17-01-1995	AT 174913 T	15-01-1999
		AU 4423293 A	03-02-1994
		CA 2101311 A	01-02-1994
		CN 1085216 A	13-04-1994
		DE 69322707 D	04-02-1999
		DE 69322707 T	19-08-1999
		DK 582164 T	23-08-1999
		EP 0582164 A	09-02-1994
		ES 2125285 T	01-03-1999
		FI 933398 A	01-02-1994
		GR 3029778 T	30-06-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. Application No

PCT/EP 00/04417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5382584 A		HU 67460 A	28-04-1995
		JP 6157472 A	03-06-1994
		MX 9304547 A	28-02-1994
		NO 932694 A	01-02-1994
		PL 299888 A	18-04-1994
		ZA 9305153 A	01-02-1994
US 5229505 A	20-07-1993	FR 2685918 A	09-07-1993
		AT 153342 T	15-06-1997
		AU 3455093 A	03-08-1993
		CA 2127472 A	22-07-1993
		CZ 9401643 A	15-02-1995
		DE 69219901 D	26-06-1997
		DE 69219901 T	13-11-1997
		DK 623138 T	15-12-1997
		EP 0623138 A	09-11-1994
		ES 2105285 T	16-10-1997
		FI 943222 A	18-08-1994
		WO 9314102 A	22-07-1993
		GR 3024386 T	28-11-1997
		HU 68095 A	29-05-1995
		JP 7502738 T	23-03-1995
		KR 232672 B	01-12-1999
		LV 11899 A	20-12-1997
		LV 11899 B	20-03-1998
		MD 502 F	29-03-1996
		NZ 246904 A	27-04-1995
		RU 2129560 C	27-04-1999
		SK 81894 A	12-04-1995
		US 5480983 A	02-01-1996



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D235/14 A61K31/4184 A61P9/10 A61P25/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 725 064 A (BAYER AG) 7. August 1996 (1996-08-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-14
A	EP 0 725 061 A (BAYER AG) 7. August 1996 (1996-08-07) das ganze Dokument ---	1-14
A	EP 0 667 342 A (BAYER AG) 16. August 1995 (1995-08-16) Seite 2 -Seite 5, Zeile 18 ---	1-14
A	EP 0 611 767 A (BAYER AG) 24. August 1994 (1994-08-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 3 -Seite 7, Zeile 55 ---	1-14
-/-		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Δ\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HW Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter onales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04417

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 582 164 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9. Februar 1994 (1994-02-09) Seite 2 -Seite 7 ----	1-14
A	EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2. Februar 1994 (1994-02-02) das ganze Dokument ----	1-14
A	US 5 382 584 A (NEELAKANTAN BALASUBRAMANIAN) 17. Januar 1995 (1995-01-17) das ganze Dokument ----	1-14
A	US 5 229 505 A (NICOLE BRU-MAGNIEZ ET AL.) 20. Juli 1993 (1993-07-20) das ganze Dokument -----	1-14



# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter-Office Aktenzeichen

PCT/EP 00/04417

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 725064 A	07-08-1996	DE 19503160 A	08-08-1996
		AU 710235 B	16-09-1999
		AU 4224096 A	08-08-1996
		BG 100326 A	30-08-1996
		CA 2168317 A	02-08-1996
		CN 1137380 A	11-12-1996
		CZ 9600291 A	14-08-1996
		FI 960425 A	02-08-1996
		HR 960017 A	31-12-1997
		HU 9600227 A	30-12-1996
		JP 8253453 A	01-10-1996
		NO 960414 A	02-08-1996
		NZ 280905 A	20-12-1996
		PL 312546 A	05-08-1996
		SG 42329 A	15-08-1997
		SK 13796 A	01-10-1996
		US 5935983 A	10-08-1999
		ZA 9600725 A	20-08-1996
EP 725061 A	07-08-1996	DE 19513716 A	08-08-1996
		AT 193701 T	15-06-2000
		AU 708784 B	12-08-1999
		AU 4224196 A	08-08-1996
		BG 62807 B	31-08-2000
		BG 100325 A	30-08-1996
		CA 2168320 A	02-08-1996
		CN 1137520 A	11-12-1996
		CZ 9600289 A	14-08-1996
		DE 59605373 D	13-07-2000
		ES 2148600 T	16-10-2000
		FI 960424 A	02-08-1996
		HR 960015 A	31-10-1997
		HU 9600231 A	28-05-1997
		JP 8253451 A	01-10-1996
		NO 960413 A	02-08-1996
		NZ 280906 A	28-10-1996
		PL 312545 A	05-08-1996
		SG 38925 A	17-04-1997
		SI 725061 T	31-08-2000
		SK 13896 A	01-10-1996
		US 5607962 A	04-03-1997
		ZA 9600726 A	20-08-1996
EP 667342 A	16-08-1995	DE 4401893 A	27-07-1995
		CA 2140709 A	25-07-1995
		JP 7224031 A	22-08-1995
EP 611767 A	24-08-1994	DE 4304455 A	18-08-1994
		AT 196141 T	15-09-2000
		AU 672262 B	26-09-1996
		AU 5480794 A	18-08-1994
		CA 2115536 A	16-08-1994
		CN 1108257 A, B	13-09-1995
		CZ 9400329 A	17-08-1994
		DE 59409509 D	12-10-2000
		FI 940659 A	16-08-1994
		IL 108625 A	30-09-1997
		JP 6293741 A	21-10-1994

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akkordzeichen

PCT/EP 00/04417

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 611767 A		NO 940506 A	16-08-1994
		NZ 250864 A	28-03-1995
		PL 302213 A	22-08-1994
		RU 2119480 C	27-09-1998
		SK 15294 A	07-12-1994
		US 5395840 A	07-03-1995
		ZA 9400984 A	24-08-1994
EP 582164 A	09-02-1994	AT 174913 T	15-01-1999
		AU 4423293 A	03-02-1994
		CA 2101311 A	01-02-1994
		CN 1085216 A	13-04-1994
		DE 69322707 D	04-02-1999
		DE 69322707 T	19-08-1999
		DK 582164 T	23-08-1999
		ES 2125285 T	01-03-1999
		FI 933398 A	01-02-1994
		GR 3029778 T	30-06-1999
		HU 67460 A	28-04-1995
		JP 6157472 A	03-06-1994
		MX 9304547 A	28-02-1994
		NO 932694 A	01-02-1994
		PL 299888 A	18-04-1994
		US 5382584 A	17-01-1995
		ZA 9305153 A	01-02-1994
EP 581003 A	02-02-1994	DE 4221009 A	05-01-1994
		AT 196136 T	15-09-2000
		AU 4146393 A	06-01-1994
		CA 2099078 A	27-12-1993
		CN 1082538 A, B	23-02-1994
		CN 1182734 A	27-05-1998
		CZ 9301173 A	19-01-1994
		DE 59310098 D	12-10-2000
		FI 932952 A	27-12-1993
		HU 64753 A	28-02-1994
		IL 106107 A	30-09-1997
		JP 6073016 A	15-03-1994
		MX 9303599 A	31-01-1994
		NO 932133 A	27-12-1993
		NZ 247974 A	26-07-1996
		NZ 272784 A	26-07-1996
		RU 2110514 C	10-05-1998
		SK 66893 A	02-02-1994
		US 5508299 A	16-04-1996
		ZA 9304583 A	02-02-1994
US 5382584 A	17-01-1995	AT 174913 T	15-01-1999
		AU 4423293 A	03-02-1994
		CA 2101311 A	01-02-1994
		CN 1085216 A	13-04-1994
		DE 69322707 D	04-02-1999
		DE 69322707 T	19-08-1999
		DK 582164 T	23-08-1999
		EP 0582164 A	09-02-1994
		ES 2125285 T	01-03-1999
		FI 933398 A	01-02-1994
		GR 3029778 T	30-06-1999

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter Aktenzeichen

PCT/EP 00/04417

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5382584 A		HU 67460 A	28-04-1995
		JP 6157472 A	03-06-1994
		MX 9304547 A	28-02-1994
		NO 932694 A	01-02-1994
		PL 299888 A	18-04-1994
		ZA 9305153 A	01-02-1994
US 5229505 A	20-07-1993	FR 2685918 A	09-07-1993
		AT 153342 T	15-06-1997
		AU 3455093 A	03-08-1993
		CA 2127472 A	22-07-1993
		CZ 9401643 A	15-02-1995
		DE 69219901 D	26-06-1997
		DE 69219901 T	13-11-1997
		DK 623138 T	15-12-1997
		EP 0623138 A	09-11-1994
		ES 2105285 T	16-10-1997
		FI 943222 A	18-08-1994
		WO 9314102 A	22-07-1993
		GR 3024386 T	28-11-1997
		HU 68095 A	29-05-1995
		JP 7502738 T	23-03-1995
		KR 232672 B	01-12-1999
		LV 11899 A	20-12-1997
		LV 11899 B	20-03-1998
		MD 502 F	29-03-1996
		NZ 246904 A	27-04-1995
		RU 2129560 C	27-04-1999
		SK 81894 A	12-04-1995
		US 5480983 A	02-01-1996

